ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
Année 1974 N° 1

Biométrie du sarcome de Sticker

THESE
pour le Doctorat Vétérinaire
Diplôme d'Etat
présentée et soutenue publiquement en 1974
devant
l'UNIVERSITE PAUL SABATIER de TOULOUSE

par

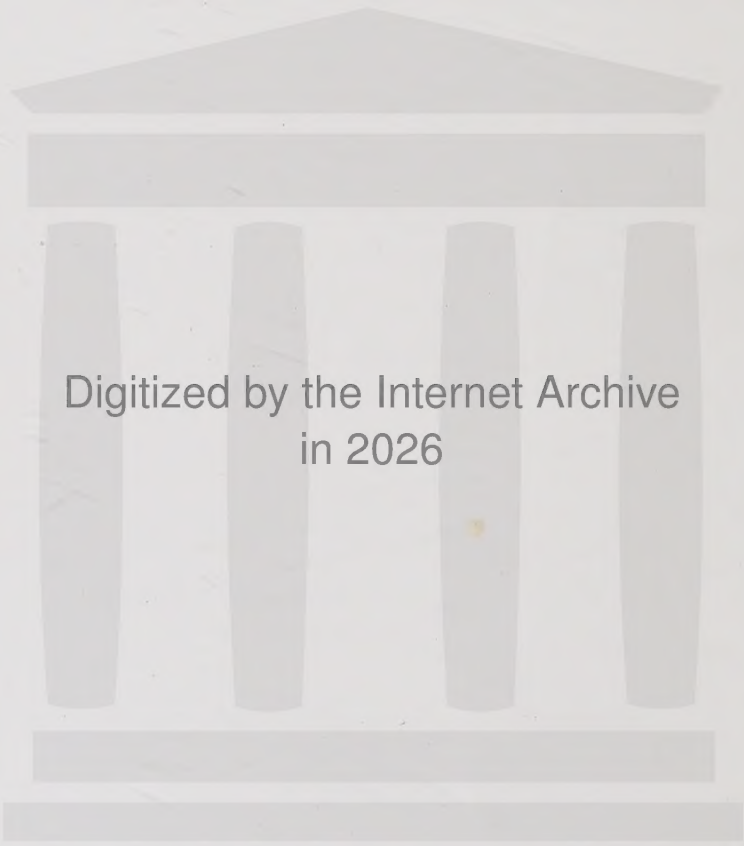
MUNIERE Hervé, Albert, Alfred
né le 7 mai 1945 à Saint-Mihiel (Meuse)

JURY

Président : M. MARQUES,
Professeur à l'Université Paul Sabatier.

Assesseurs : M. VAN HAVERBEKE
M. FLORIO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Imprimerie GERBERT
5, rue du Buis
15 - AURILLAC


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0029

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE
Année 1974 N° 1

Biométrie du sarcome de Sticker

THESE
pour le Doctorat Vétérinaire
Diplôme d'Etat
présentée et soutenue publiquement en 1974
devant
l'UNIVERSITE PAUL SABATIER de TOULOUSE

par

MUNIERE Hervé, Albert, Alfred
né le 7 mai 1945 à Saint-Mihiel (Meuse)

JURY

Président : M. MARQUES,
Professeur à l'Université Paul Sabatier.

Assesseurs : M. VAN HAVERBEKE
M. FLORIO
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Imprimerie GERBERT
5, rue du Buis
15 - AURILLAC

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE ET A MA MERE

Puisse ce faible témoignage leur exprimer toute mon affection.

A MA FEMME

En témoignage de mon profond amour et en souvenir du soutien moral qu'elle m'a manifesté durant mes études et de l'aide qu'elle m'a apportée dans la réalisation de ce travail.

A MES FILLES

Avec ma tendre affection.

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute mon affection et de ma très profonde reconnaissance pour l'aide qu'ils m'ont apportée dans la réalisation de cette thèse.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur MARQUES

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur FLORIO

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

Monsieur le Professeur VAN HAVERBEKE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui accepta avec bienveillance de guider ce travail.

Humble témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur CABANIE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous inspira ce sujet de thèse, et nous prodigua aide et conseils tout au long de notre travail.

Amicale reconnaissance.

A Monsieur le Docteur DOUCHEZ

du Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse

Qui nous a guidés patiemment dans notre travail.

Toute notre gratitude.

A Messieurs les Professeurs
BRU, DOUJTE-BLAZY, COMBES et CARTON,
Monsieur LLOVERAZ, du C.R.A.C.,
Monsieur le Professeur MERIC
et Monsieur GALLET

Pour tout l'intérêt qu'ils portèrent à cette recherche.

Respectueuse reconnaissance.

A TOUT LE PERSONNEL
du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
et du Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse

Pour le concours qu'ils nous ont apporté
dans la réalisation de cette thèse.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE
VETERINAIRE DE TOULOUSE

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR : .. .. MM. LAUTIÉ
DIRECTEURS HONORAIRES : .. .. PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE : .. .. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie.

Maître-Assistant .. .. M. **Godfrain**
Professeur titulaire .. Mme **Burgat-Sacaze**
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.

Professeur titulaire .. MM. **Rico**
Maître-Assistant .. .. **Braun**
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie de sAnimaux domestiques.

Professeur titulaire .. M. **Pavaux**
Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.

Professeur titulaire .. MM. **Ruckebusch**
Maître de Conférences, non Chef de Service **Fargeas**
Maître-Assistant .. .. **Toutain**
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.

Professeur titulaire .. .. MM. **Van Haverbeke**
Professeur sans Chaire **Cabanié**
Maître-Assistant .. .. .. **Magnol**
Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène des Aliments d'origine animale.

Professeur titulaire .. MM. **Labie**
Maître-Assistant .. .. **Eeckhooutte**
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladie Parasitaires.

Professeur titulaire .. .. MM. **Brizard**
Maître-Assistant Agrégé **Dorchies**
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.

Professeur titulaire .. MM. **Florio**
Professeur sans Chaire **Lescure**
Maître-Assistant .. .. **Guelfi**
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie - Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour.

Professeur titulaire .. MM. **Tournut**
Professeur sans Chaire **Espinasse**
Maître-Assistant .. .. **Bézille**
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour - Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.

Professeur titulaire .. MM. **Cazieux**
Maître-Assistant .. .. **Dickelé**
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.

Professeur titulaire .. MM. **Berthelon**
Professeur sans Chaire **Royal**
Maître-Assistant .. .. **Tainturier**
Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction
Obtétrique - Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.

Professeur titulaire .. MM. **Saurat**
Maître-Assistant Agrégé **Chantal**
Maladies Contagieuses - Zoonoses.
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.

Professeur titulaire .. MM. **Lautié**
Maître-Assistant .. .. **Meignier**
Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.

Professeur titulaire .. MM. **Queinnec**
Maître-Assistant .. .. **Darre**
Ethnologie - Génétique appliquée
Hygiène généra - Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.

Professeur titulaire .. MM. **Fallu**
Maître de Conférences, non chef de Services **Griess**
Maître-Assistant .. .. **Paragon**
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies Infectueuses .. .. MM. **Monnier**
Aspect médical des Zoonoses .. .. **Armengaud**
Energétique .. .. **Labouche**
Initiation à l'Informatique Biomédicale .. .. **Fernet**
Agronomie .. .. **Combret**
Métabolismes .. .. **Raynaud**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats.
(Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE PREMIER. — *Le sarcome de Sticker.*

CHAPITRE 2. — *La biométrie.*

I. Les premiers travaux expérimentaux de biométrie.
II. La biométrie en cancérologie humaine.

CHAPITRE 3. — *Constitution d'un stock de tumeurs. Matériel - Méthodes et résultats.*

I. Constitution de l'élevage.
II. Les souches utilisées.
III. Les prélèvements.
IV. Les inoculations.
V. Résultats - Apparition des tumeurs.

CHAPITRE 4. — *Biométrie du sarcome de Sticker.*

I. Matériel et méthodes.
   A. Matériel.
   B. Méthodes.

II. Résultats de l'étude biométrique du sarcome de Sticker.
   A. Les courbes de croissance.
   B. Les courbes de décroissance.
      — Décroissances spontanées précoces.
      — Décroissances spontanées tardives.
      — Décroissances radiothérapiques.
      — Décroissances chimiothérapiques.
   C. Proposition d'un modèle mathématique.

DISCUSSION.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

Introduction

La biométrie est une discipline qui tend à apprécier de façon objective, c'est-à-dire mesurable, les caractères d'un phénomène biologique.

En Cancérologie, l'étude de l'évolution d'une tumeur s'est longtemps bornée à sa description en termes qualitatifs. Depuis, la surveillance des paramètres augmentation de volume et temps, permit de poser les bases d'une méthode d'estimation objective de la croissance des tumeurs. C'est cette méthode que nous avons appliquée à l'étude du sarcome de Sticker du chien.

L'étude du sarcome de Sticker du chien, antérieurement entreprise au Centre Régional Anti-Cancéreux et à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, a pu être développée grâce à l'octroi par la Ligue Nationale Française contre le Cancer d'une bourse et d'un contrat de recherche. C'est ainsi que l'étude biométrique du sarcome de Sticker fut réalisée, dans le but de savoir si l'évolution de cette tumeur correspondait à un modèle mathématique. Nous y avons contribué pendant deux années en tant que boursier de la Ligue Nationale Française contre le Cancer.

Nous remercions vivement Messieurs les Professeurs MARQUÈS, LOMBARD et VAN HAVERBEKE *d'avoir bien voulu nous accueillir dans leurs Centres ou Services*

respectifs (Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse, Centre d'Etude et de Recherches de Cancérologie Comparée et Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse).

Nous remercions Monsieur le Professeur CABANIÉ, *Chercheur principal du programme de recherche et Monsieur le Docteur* DOUCHEZ, *Médecin adjoint au Centre Régional Anti-Cancéreux de Toulouse, qui nous ont guidé dans ce travail.*

Cette étude bénéficie également de l'intérêt que lui portèrent Messieurs les Professeurs BRU, DOUSTE-BLAZY, COMBES *et* CARTON, *Monsieur* LLOVERAZ *du C.R.A.C., Monsieur le Professeur* MÉRIC *et Monsieur* GALLET. *Nous leur exprimons toute notre reconnaissance.*

Dans les deux premiers chapitres de notre travail, nous rappellerons les données essentielles sur le sarcome de Sticker et nous définirons la biométrie. Ainsi apparaîtra l'intérêt de l'application de cette discipline de la cancérologie à l'étude de cette tumeur vénérienne du chien.

Nous exposerons ensuite le matériel, les méthodes et les résultats de l'expérimentation qui a permis l'obtention d'un nombre important de tumeurs de Sticker et leur étude biométrique.

Biométrie du sarcome de Sticker

CHAPITRE PREMIER

LE SARCOME DE STICKER

Signalée pour la première fois par HUZARD en 1820, cette affection du chien est transmissible par contact vénérien (transmissible venereal tumour).

1° ASPECT MORPHOLOGIQUE

Macroscopiquement, chez le mâle, cette affection débute sur les organes génitaux par du prurit, traduisant une inflammation de la muqueuse et entraînant un écoulement glaireux par le prépuce. La muqueuse est recouverte de petites granulations grisâtres qui se transforment en nodules fermes et rouges, de taille suffisante pour déformer le fourreau au bout d'un certain temps. La tumeur saigne alors au moindre attouchement et peut s'ulcérer en surface.

Macroscopiquement, chez la femelle, le sarcome de Sticker se traduit au niveau de la muqueuse génitale par du prurit et une exsudation par la commissure vulvaire. Des granulations apparaissent ensuite, puis des nodules, qui sont tantôt bourgeonnants et font alors saillie, tantôt en plaques à la surface de la muqueuse.

Microscopiquement, la tumeur apparaît essentiellement constituée par des cellules réticulaires jeunes, peu différenciées, ou de type réticulo-histiocytaire. Il s'agit donc d'un réticulo-sarcome (KAALUND, JORGENSEN et THOMSEN, 1937 [13]).

En microscopie électronique, LOMBARD et CABANIÉ, 1967 [19], ont noté dans un stroma réticulé discret, des cellules, en majorité réticulaires, nettement individualisées, n'offrant jamais un caractère syncytial.

2° EVOLUTION DU SARCOME DE STICKER

La durée d'incubation appréciée lors de transmission expérimentale est de 14 jours en moyenne. L'affection conduit rarement à la mort (KARLSON et MANN [14]), mais détermine à la longue une gêne fonctionnelle, à l'origine d'une dysurie, entraînant un amaigrissement progressif.

Les métastases se trouvent le plus souvent en position sous-cutanée (MATSUBA et HIROYE [23], NANTA et coll. [27]). MATSUBA et HIROYE [23], BALL et ROSSI [4], AJELLO [1], signalent chez des chiens infectés naturellement la présence de métastases sur les ganglions inguinaux. D'autres localisations plus rares sont décrites par JOUCLA [12] dans le cerveau, le foie, la rate, les reins, les poumons, les ovaires, l'utérus; par NANTA [27] dans le squelette, l'hypophyse [21]...

3° LES CARACTÈRES DE TRANSMISSIBILITÉ

La transmission naturelle du chien à la chienne et vice versa, se réalise au moment de l'accouplement (SMITH et WASHBOURN [32], WHITE [38]). Pour l'expliquer, on peut émettre deux hypothèses: le passage se fait soit à la faveur d'une greffe cellulaire, soit par franchissement de l'épithélium de la muqueuse génitale externe par un agent causal.

La transmission expérimentale sur le chien est banalement couronnée de succès depuis NOWINSKI (1876) [29]. Elle se pratique par les voies les plus variées, mais principalement par voie sous-cutanée. Le succès de cette transmission expérimentale est variable, depuis STICKER qui n'a signalé que 66 % de résultats positifs, jusqu'à SAMSO [30] qui a obtenu 85 % de réussite.

Les tumeurs inoculées se développent plus rapidement et plus constamment chez les animaux impubères que chez les adultes (THIERRY, 1950 [35]).

L'exérèse partielle d'une tumeur est suivie d'une récidive immédiate.

Un certain nombre de tumeurs greffées dans le tissu sous-cutané régressent spontanément de un à huit mois après leur complet développement et même beaucoup plus tôt d'après BLOOM, PAFF et NOBACK (1951) [5].

Le problème de la nature de la contamination ou de la transmission expérimentale pose un problème. S'agit-il d'une greffe ou de la transmission d'un agent infectieux ?

Les échecs de transmission par filtrats acellulaires ont pendant longtemps fait penser que les tumeurs obtenues étaient des tumeurs greffées. Depuis les travaux de SAMSO [30], cette hypothèse n'est plus retenue. En effet, les tumeurs possèdent le caryotype et le sexe chromosomique de l'animal porteur de la « greffe » et non celui de l'animal donneur. Cela permet d'affirmer que les cellules de la tumeur ne sont pas les descendantes des cellules inoculées. Ceci tend à confirmer la théorie d'une inoculation par un agent infectieux. A l'appui de cette dernière, des clichés de microscopie électronique évoquent des images de particules virales (AJELLO [2], AJELLO et GIMBO [3], LOMBARD, CABANIÉ et IZARD [19]).

4° IMMUNITÉ

Le développement de l'immunité a été démontré cliniquement par KARLSON et MANN (1952) [14] qui n'ont pas pu réinoculer la tumeur sur des chiens déjà

infectés. Cette résistance s'expliquerait par une augmentation du taux de gamma globulines des chiens avec tumeur expérimentale.

5° Radio-sensibilité

Découverte par Wong et K'Ang, la radio-sensibilité a été étudiée en 1952 par Marquès et coll. [23]. Le sarcome de Sticker se distingue en effet par une très grande radio-sensibilité.

Tous ces caractères permettent de comprendre l'intérêt que représente le sarcome de Sticker comme matériel expérimental en cancérologie.

L'espèce atteinte, le chien, permet dans une étude de croissance tumorale, d'obtenir des résultats plus proches de la cancérologie humaine que ceux obtenus par des expériences sur des animaux de laboratoire. En effet, chez les petits rongeurs de laboratoire, le volume des tumeurs atteint une valeur importante par rapport à celui du corps. La croissance de ces tumeurs est contrariée soit par des phénomènes de nécrose dus à un défaut d'irrigation par compression mécanique, soit par une compétitivité de métabolisme avec l'hôte.

On saisit l'intérêt de travailler sur des tumeurs du chien, car celles-ci restent toujours d'un volume négligeable par rapport à celui du corps.

Le deuxième intérêt du sarcome de Sticker réside dans la facilité de sa transmission expérimentale.

Dans nos expériences, nous avons obtenu environ 91 % de réussite lors d'inoculations dans le tissu conjonctif sous-cutané.

D'autre part, le délai entre la greffe et l'apparition du premier nodule tumoral est court : nous avons relevé entre deux délais extrêmes de 6 jours et 90 jours, une grosse majorité de délais d'émergence située entre 8 et 15 jours.

Ensuite l'évolution du sarcome de Sticker est également rapide. En trois à quatre mois nous avons obtenu des tumeurs de huit à dix centimètres de diamètre.

Un cinquième point d'intérêt découle de la constitution homogène du sarcome de Sticker. Il n'y a pas de phénomène de nécrose, tout au moins au début. Il n'y a pas d'hémorragie et la stroma-réaction est discrète.

Enfin la haute radio-sensibilité du sarcome de Sticker permet d'étudier les phénomènes de décroissance après irradiation, de comparer l'effet d'une dose unique ou de la même dose fractionnée.

Ce chapitre nous permet de comprendre pourquoi le sarcome de Sticker a déjà fait l'objet de nombreux travaux et pourquoi nous l'avons nous-mêmes choisi pour faire une étude de biométrie.

Dans le chapitre suivant, nous allons définir la biométrie, en rappeler l'historique, les diverses étapes qui ont permis d'aboutir à des modèles mathématiques de plus en plus élaborés et plus proches de la réalité.

CHAPITRE II

LA BIOMÉTRIE

La biométrie est une méthode qui permet d'apprécier de façon objective l'évolution d'un phénomène biologique. Dans le cas d'une tumeur, la biométrie rend compte de sa croissance au moyen de méthodes rigoureuses, comme la pesée, la mesure de diamètre et le calcul de volume, qui permettent l'établissement des courbes de croissance.

I. Les premiers travaux expérimentaux de biométrie

Ce sont les biologistes qui les premiers se sont penchés sur le problème de la croissance des tumeurs des petits animaux de laboratoire. Ils s'aperçurent que le phénomène observé semblait obéir à des lois, alors que jusque-là, la croissance tumorale échappait à tout moyen précis de description ou d'analyse, donc de comparaison.

Dès 1932, Mayneord établit un tracé graphique de la croissance tumorale, constatant que l'accroissement du diamètre d'une tumeur s'apparente à une fonction linéaire du temps.

Mottran [26], en 1935, s'aperçoit que la vitesse de croissance demeure constante et que la courbe représen-

tative de cette croissance s'apparente à une fonction exponentielle.

Dans le même sens, HOFFMAN et coll., en 1943 [10], précisent que la courbe de croissance correspond à une fonction exponentielle du temps suivant la formule :

$$V_{(t)} = V_0 \, e^{\mu t} .$$

dans laquelle V_0 est le volume initial, V (t) le volume au temps t, μ le taux de croissance constant.

Plus tard, KLEIN et REVESZ (1953) [15] constatent qu'après une période d'accroissement exponentiel, le développement tumoral ralentit progressivement et de façon continue.

A la suite de tous ces travaux, différents modèles mathématiques furent proposés pour rendre compte de la croissance tumorale : l'équation différentielle de Mendelsohn et l'équation de Gompertz.

1° *L'équation différentielle de Mendelsohn*

Elle est représentée par la formule :

$$\frac{dV}{dt} = \mu V^b$$

où V est le volume à l'instant t, μ est une constante arbitraire, et b un exposant variable qui représente la pente de la courbe à un moment donné. En fonction de la valeur de b, on obtient des courbes dont l'accroissement est exponentiel pour $b = 1$, et où l'accroissement est une fonction linéaire du temps pour $b = 0$. Il est fort probable que pour une même tumeur, b varie en cours d'évolution sous l'influence des paramètres de l'activité mitotique (fraction croissante et temps de génération) et de la déperdition cellulaire.

2° *L'équation de Gompertz*

Ce modèle mathématique est beaucoup plus spécialisé

et fondé sur des résultats de l'étude dynamique de la croissance de certaines tumeurs animales. Il est représenté par la formule :

$$V_{(t)} = V_0 \exp \left[\frac{\alpha}{\mu} \left(1 - \exp (-\alpha t) \right) \right]$$

où V (t) est le volume au temps t, V_0 le volume initial, μ le taux de croissance, et α le taux de décélération dont la valeur plus ou moins grande entraîne en fonction du temps une diminution corrélative de la pente du tracé exponentiel.

Quand α est petit en début de croissance, la fonction de Gompertz est assimilable à une fonction exponentielle. Dans tous les cas, $[1 - \exp. (-\alpha t)]$ est une fonction croissante du temps qui varie de 0 pour $t = 0$ à 1 quand t tend vers l'infini. L'équation de Gompertz impose une taille maximale à la tumeur: la portion initiale de la courbe exponentielle, puis la pente du tracé exponentiel diminue de façon continue pour tendre vers une asymptote. Ce modèle de croissance s'adapte donc à la croissance tumorale telle qu'on l'observe en milieu expérimental.

Les trois paramètres : μ, α et V_0 sont calculés par une méthode itérative. Pour V_0, les valeurs ainsi estimées correspondent à des écarts type assez importants et ne fournissent donc qu'un ordre de grandeur. Cependant, quand on peut déterminer sur une courbe expérimentale l'ordonnée à l'origine, la valeur choisie pour V_0 est raisonnable. De même les valeurs du volume maximal estimées selon cette méthode sont à peu près du même ordre que les valeurs observées expérimentalement.

— *Détermination du temps de doublement.*

Connaissant V_0, α et μ, on peut déterminer par la formule l'instant t qui correspond à un volume tumoral donné. Le premier temps de doublement correspond à :

$$\frac{V_{t_1}}{V_0} = 2$$

A l'instant t_2 correspondant au deuxième doublement :

$$\frac{V_{t_2}}{V_0} = 4$$

Le deuxième temps de doublement est égal à $t_2 - t_1$. On détermine ainsi le 3e et 4e temps de doublement. Pour une même tumeur, les différents temps de doublement ne sont pas égaux entre eux, leur valeur augmente uniformément en fonction du temps. Cette variation continue du temps de doublement explique la variation progressive du tracé exponentiel.

— *Nombre de temps de doublement.*

Par le calcul en série, on aboutit à déterminer que le nombre de doublements possibles est le plus grand nombre entier positif n_0, tel que :

$$n_0 \leqslant \frac{\mu}{\log 2}$$

Le nombre de temps de doublement est variable d'une tumeur à l'autre. Pour une tumeur donnée, ce nombre est d'autant plus grand que le taux de croissance μ est élevé, et que le taux de décélération α est faible. Pour expliquer cette augmentation continue du temps de doublement, A.K. Laird [16] évoqua la perte cellulaire à laquelle elle associa des troubles de la vascularisation tumorale, des variations de la fraction croissante des cellules tumorales et du temps de génération de ces mêmes cellules.

Toutes ces données expérimentales obtenues sur des animaux de laboratoire, intéressèrent les médecins, insatisfaits de la subjectivité dont étaient empreintes jusque-là les descriptions des tumeurs malignes.

II. La biométrie en cancérologie humaine

En 1956, Collins, Loeffler et Tivey [7] proposent de définir les tumeurs de façon concrète en se référant à deux paramètres, le volume et le temps. Les données de l'expérimentation animale les conduisent à l'hypothèse suivante: il est possible de déterminer le taux de croissance d'une tumeur à partir de l'augmentation de son volume, pendant un certain intervalle de temps. Si le taux de croissance est uniforme, on peut évaluer dans le temps, d'une part la « date de naissance » de la tumeur, d'autre part son devenir évolutif. Ils définissent alors la courbe de croissance d'une tumeur hypothétique dont la prolifération suit une courbe géométrique: la cellule tumorale originale donne naissance par division à deux, quatre, huit, seize... cellules filles. Cette courbe de croissance est une fonction exponentielle du temps. L'unité de temps choisie est le temps de doublement, période pendant laquelle la tumeur double de volume.

Schwartz [31], en 1961, propose un modèle mathématique représentatif d'une croissance tumorale exponentielle et uniforme, divisée en deux périodes : l'intervalle silencieux, compris entre la formation et la première manifestation clinique de la tumeur, et la période de survie apparente qui va jusqu'à la mort de l'hôte.

En 1962, Nathan, Collins et Adams [28] se servent de la valeur du temps de doublement pour faire un diagnostic différentiel entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes, qui sont représentées sur un diagramme à trois zones :

- zone bénigne à croissance rapide,
- zone bénigne à croissance lente,
- zone maligne entre les deux.

Spratt, Ter-Pogossian, Long, Spjut, Roper [33], en 1963, constatent sur des cancers bronchiques des variations dans le taux de croissance, et en étudient la

moyenne, la variance et l'écart type, pour chaque type histologique de tumeur.

Breur [6], en 1966, note sur certaines courbes de croissance une décélération du taux de croissance, qu'il attribue soit à une insuffisance de vascularisation, soit à une hormono-dépendance, soit encore à des facteurs immunologiques. D'autre part, il relève l'existence de corrélations assez précises :

- d'une part entre le taux de croissance et le type histologique ;
- d'autre part entre le taux de croissance et l'âge du malade.

Outre l'intérêt que présente pour le pronostic la mesure du taux de croissance, Breur démontre l'utilité pratique de la méthode dans l'estimation de la radio-sensibilité, qu'il étudie de façon quantitative.

Weiss, Boucot, Cooper [36], en 1966, constatent sur des cancers du poumon que la durée de survie est inversement proportionnelle à la taille de la tumeur mesurée sur la première radiographie positive.

Ingleby, Moore et Gerson-Coaen [11], par des mammographies systématiques, établissent a posteriori les courbes de croissance de plusieurs cancers mammaires.

L'étude de tumeurs coliques et rectales a permis à Welin, Spratt et Youker [37] d'analyser la vitesse et le modèle de croissance de ces tumeurs.

L'étude de ces mêmes tumeurs par L. Figiel, S. Figiel et Wietersen [9] leur permet de faire le diagnostic différentiel entre des tumeurs bénignes et des cancers coliques.

Spratt [34], enfin, étudie les tumeurs osseuses, dont il établit les courbes de croissance.

Ces observations en cancérologie humaine ont amené les médecins à proposer deux modèles mathématiques pour représenter la croissance tumorale : la fonction linéaire et la fonction exponentielle. Les solutions pro-

posées ne prétendent pas à la rigueur mathématique d'un modèle basé sur une expérimentation suivie et contrôlée pendant toute la durée d'un phénomène. Le clinicien se heurte en effet à deux problèmes, car dès qu'une tumeur est reconnue, elle est traitée, et si de plus elle est détectée à un stade avancé, elle a perdu toute forme géométrique par ulcération ou par propagation.

a) *La fonction linéaire*

Ce type de croissance représenté par une ligne droite en coordonnées arithmétiques s'adapte à quelques rares tumeurs à croissance lente, croissance qui s'accompagne d'une certaine déperdition cellulaire.

b) *La fonction exponentielle*

L'expression mathématique de cette formule est la suivante :

$$V_{(t)} = V_0 \, e^{\mu t}$$

où V (t) est le volume au temps t, V_0 le volume initial, μ le taux de croissance et e le nombre de base des logarithmes inférieurs. Dans ce modèle mathématique le taux de croissance demeure constant durant la totalité de l'évolution. La courbe représentative d'une telle croissance est une fonction exponentielle du temps.

Le fait d'admettre un modèle de croissance exponentielle et donc un taux de croissance uniforme permet de faire une extrapolation à l'origine. C'est ce que fit Collins [8] qui détermina la date de formation des métastases pulmonaires qu'il étudia.

En réalité, de nombreuses observations viennent infirmer cette théorie.

Mendelsohn [24] apporte dans ses travaux d'importantes précisions sur les principaux paramètres de l'activité mitotique. Au moyen d'auto-radiographies

pratiquées après injection de thymidine tritiée, il détermine sur l'adénocarcinome mammaire de la souris C3H les valeurs de la fonction croissante et du temps de génération. Ces deux paramètres demeurent constants durant une certaine période, mais subissent en cours d'évolution des variations qui freinent le plus souvent la prolifération tumorale. La tumeur ne constitue pas un système fermé: il y a déperdition cellulaire, laquelle est difficilement appréciable d'un point de vue quantitatif.

D'autre part, l'étude de l'activité mitotique (Lala et Patt [17]), analysée parallèlement à l'accroissement de la tumeur, et réalisée à différents moments de l'évolution, fait apparaître des variations dans les principaux paramètres : la fraction croissante diminue, et le temps de génération augmente.

D'autres causes peuvent provoquer une variation du taux de croissance et contredisent la théorie d'une croissance rigoureusement uniforme : ce sont la nécrose centro-tumorale, le stade de croissance de l'hôte lui-même, certains facteurs endocriniens et même immunologiques.

Malgré ces critiques, on peut admettre en cancérologie humaine une certaine uniformité, du moins au cours de la période d'observation clinique. Pendant cette période d'observation restreinte, la courbe de croissance paraît être une fonction exponentielle du temps.

De ces critiques portant :

- sur la croissance tumorale chez les petits animaux de laboratoire où il y a concurrence entre le volume de l'hôte et le volume de la tumeur;
- sur la croissance tumorale chez l'homme où la période d'observation est trop brève,

ressort le remarquable intérêt d'étudier la croissance tumorale chez un animal où l'évolution de la tumeur est semblable à celle d'une tumeur humaine et où la période d'observation est illimitée. Le sarcome de Sticker et le chien répondent à ces critères.

CHAPITRE III

CONSTITUTION D'UN STOCK DE TUMEURS MATERIEL, METHODES ET RESULTATS

Pour que les résultats de notre étude biométrique aient une meilleure signification, il nous fallait de nombreuses observations, c'est-à-dire de nombreuses tumeurs et des observations portant sur une longue période d'évolution des tumeurs. C'est pourquoi nous avons constitué un élevage de chiots, recueilli diverses souches tumorales, inoculé ces souches suivant un même protocole, à des chiens de même portée si possible pour se mettre dans des conditions comparables.

Parallèlement à nos mesures, nous avons réalisé une étude en microscopie photonique et électronique, afin de confirmer la nature identique des tumeurs que nous étudions.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à MM. BORIES et PONT, du Service d'Histologie - Anatomie Pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, qui nous ont apporté une aide précieuse et constante lors des manipulations expérimentales.

I. Constitution de l'élevage

La réussite maximum de la transmission expérimentale du sarcome de Sticker nécessite l'utilisation de chiots. Nous avons donc constitué notre élevage à partir de quatre femelles: F de type bâtarde, B1, B2, V2 chiennes Beagle. Nous avons obtenu huit portées. Le tableau n° 1 rend compte de cet élevage. Les majuscules désignent les adultes, et les minuscules les produits de ces adultes. Dans la colonne de droite sont indiquées les dates de naissance. La dernière ligne de ce tableau présente neuf chiots achetés pour compléter le nombre de nos animaux.

Tableau N° 1

Chiennes reproductrices	Chiots	Date naissance
F ♀	f1♂, f2♂, f3♂, f4♂, f5♂, f1♀, f2♀, f3♀	13-10-1969
	f21♂, f22♂, f23♂, f24♂, f25♂, f26♂, f27♂, f28♂, f29♂, f21♀, f22♀, f23♀	10-5-1970
	f31♂, f32♂, f33♂, + 4 morts à la naissance	2-12-1970
B1 ♀	b1♂, b1♀, + 3 morts à la naissance	3-11-1969
	b111♂, b112♂, b113♂, + 1 mort à la naissance	27-6-1970
B2 ♀	b21♂, b22♂, b23♂	6-11-1969
	b221♂, b222♂, b223♂, b224♂, b221♀	30-6-1970
V2 ♀	v21♀, v22♀, v23♀	3-11-1970
Chiots achetés	I ♂	1-11-1969
	A♂, B♂, C♂, D♀, E♀, F♂	25-11-1969
	G♂, H♂, I♂	1-1-1970

Nous avons eu en deux ans 56 chiens, dont 7 adultes et 49 chiots. Sur ces 7 adultes figure un mâle qui a sailli notre chienne bâtarde, et deux femelles Beagle qui n'ont pas reproduit. L'expérimentation elle-même a donc porté sur les 49 chiots, et intéressait le plus souvent les animaux d'une même portée. Age, origine, conditions d'élevage, de nourriture et d'entretien furent donc assez régulièrement communs aux sujets d'expérience.

II. Les souches utilisées

Nous avons essayé dans la mesure du possible d'utiliser comme souches des tumeurs spontanées naturelles. Des chiens porteurs de tumeurs génitales nous ont été envoyés par le Service de Pathologie de la Reproduction de l'Ecole Nationale Vétérinaire, grâce à l'obligeance de Messieurs les Professeurs Berthelon, Royal et Cazieux, à qui nous exprimons nos plus vifs remerciements.

Cependant, nous n'avons pas toujours eu au moment voulu, des chiens porteurs de sarcome de Sticker sur les voies génitales. Nous nous sommes servis, lorsque les besoins étaient urgents, de nos tumeurs expérimentales comme souche.

Nous avons utilisé 13 souches, dont 7 naturelles et 6 expérimentales.

Les souches naturelles sont décrites dans le tableau n° 2 où sont indiqués de gauche à droite: la date de prélèvement de la souche, le numéro que nous lui avons attribué, la description du chien porteur, avec son sexe, sa race, son âge et l'ancienneté de la tumeur lorsque nous avons pu la connaître.

Les souches expérimentales sont décrites dans le tableau n° 3 où nous avons indiqué de gauche à droite : la date de prélèvement, le numéro de la souche, le numéro du chien, sa race, son âge, le délai depuis l'inoculation et la nature du prélèvement (tumeur d'origine ou métastase).

Tableau N° 2

Souches tumorales naturelles

Date de prélèvement et d'inoculation	N°	Description du porteur				
		Sexe	Race	Age	Ancienneté de la tumeur	Origine de la tumeur
27-10-69	I	mâle	pointérisé	3 ans	4, 5 mois	Mr R. à St Nicolas de Lagrave - 31
21-11-69	II	femelle	courant	4, 5 ans		Mr R. Cambayrac Luzech - 47
25-11-69	III	femelle	commune	3 ans	3 mois après mise bas	Mr T. Toulouse -31
12-3-70	VII	mâle	berger allemand	9 ans	6 mois	Mr T. Lacaune- 81
26-11-70	X	mâle	courant	3 ans	3 semaines	Mr B. Cugnaux - 31
11-1-71	XII	femelle	korthals	4 ans		Mr S. Grenade - 31
13-1-71	XIII	femelle	courant	3, 5 ans		Mr B. Rieume - 31

Tableau N° 3

Souches tumorales expérimentales

Date de prélèvement et d'inoculation	N°	Caractéristiques du porteur				
		n° et sexe	Race	Age	Ancienneté de la greffe	numéro de la souche naturelle d'origine
27-1-70	IV	b 23 ♂	beagle	2, 5 mois	2 mois	III
3-2-70	V	f 2 ♂	bâtard	5 mois	3, 5 mois	II
10-2-70	VI	f 2 ♂	bâtard	5 mois	4, 5 mois	I
4-6-70	VIII	b 1 ♀	beagle	8 mois	7 mois	II (métastase de)
4-6-70	IX	f 5 ♂	bâtard	9 mois	7 et 8 mois	I et II (métastase de)
22-12-70	XI	f 5 ♂	bâtard	15 mois	13 et 14 mois	I et II (métastase de)

III. Les prélèvements

La technique de prélèvement était très simple.

— *Sur les tumeurs génitales naturelles*, nous avons prélevé aux ciseaux une certaine quantité de tumeur, après extériorisation de la verge lorsqu'il s'agissait de mâles, ou des polypes vaginaux lorsqu'il s'agissait de femelles. La section, indolore car la tumeur n'est pas innervée, nous permettait de recueillir de 1 à 5 cm^3 de matériel tumoral, lequel était immédiatement placé dans du sérum physiologique préalablement tiédi à 37°C.

— *Sur les tumeurs expérimentales*, après antiseptie et anesthésie locale, nous avons pratiqué une incision droite de la peau au bistouri et nous avons sectionné une partie de la tumeur. La plaie, refermée par un ou deux points au fil de lin, faisait l'objet de soins classiques d'antiseptie.

Comme nous l'avons signalé, nous réalisions en même temps un prélèvement destiné à l'étude en microscopie photonique et électronique pour confirmer la nature des souches utilisées.

IV. Les inoculations

Dans un premier paragraphe nous allons expliquer la méthode de préparation de l'inoculat et dans un deuxième paragraphe nous exposerons sous forme de tableau les diverses inoculations que nous avons réalisées.

A. *La préparation de l'inoculat*

Nous avons employé la même méthode qu'employa Samso en 1963. Nous pouvons la résumer en quatre

---

(1) Le contrôle histologique des tumeurs a été possible grâce au travail préparatoire de M. Dumas et Mme Castaingts.

Les examens ultra-structuraux grâce à la compétence technique de Mlle Moureu. Nous leur témoignons toute notre gratitude.

étapes : lavage, pesage, broyage et dilution. Afin de la débarrasser de tout caillot sanguin, la masse tumorale était lavée abondamment à plusieurs reprises dans du sérum physiologique tiédi à 37°C.

Le volume du prélèvement était déterminé, après immersion dans une éprouvette graduée par le déplacement de la colonne d'eau physiologique. Cette étape nécessaire nous permettait par la suite de calculer nos dilutions.

Le passage à travers un fin tamis métallique réalisait le principe de la presse de Fisher employée par SAMSO. Une certaine quantité de tumeur ne passait pas à travers le tamis. Son volume était à nouveau déterminé et déduit du volume initial. La « purée cellulaire » obtenue par le passage de la tumeur à travers le tamis était récupérée dans un volume connu de sérum physiologique à 37°C et nous permettait de calculer la dilution exacte du prélèvement dans la préparation à inoculer.

B. *Les inoculations*

Elles ont été réalisées à l'aide de seringues et d'aiguilles stérilisées.

Dans la majorité des cas, nous avons réalisé une injection sous-cutanée de l'inoculat. Pour cette opération, nous avons choisi le plat de la cuisse. Les raisons qui nous ont guidé sont nombreuses : à cet endroit, le tissu conjonctif sous-cutané est lâche, donc il n'y a pas de problème de compression mécanique pour la future tumeur; le plat de la cuisse présente une grande surface lisse et permet d'observer les tout petits nodules de façon pratique; la peau y est fine et glabre; enfin c'est une région très peu souillée.

Cependant, nous avons également pratiqué deux autres séries d'inoculations : l'une en position sous-cutanée au niveau de la conque de l'oreille dans le but de pouvoir, par transillumination, détecter l'apparition du premier

nodule à un stade très précoce, et l'autre en position intradermique sur le plat de la cuisse.

Au début, les doses inoculées ont été variées afin de percevoir un éventuel retentissement sur la croissance tumorale. Ultérieurement une même quantité d'importance moyenne a été inoculée.

Dans les tableaux 4 nous présentons toutes les inoculations réalisées en position sous-cutanée sur le plat de la cuisse. Nous y indiquons le numéro du chien, la souche avec laquelle il a été inoculé, la date de cette inoculation et la quantité d'inoculat représentant le volume en millimètres cubes du matériel tumoral qu'il contient en suspension. Puis nous mentionnons l'endroit de l'inoculation (cuisse gauche ou cuisse droite) et dans une dernière colonne figure le délai séparant chaque inoculation de l'apparition du premier nodule. Dans le cas où cette colonne n'est pas remplie, cela indique qu'il n'y a pas eu d'inoculation sur cette cuisse, le signe négatif indique que la transmission a échoué.

En plus de ces inoculations, il faut ajouter deux inoculations le 12-3-1970 avec la souche VII sur les chiens d ♀ et e ♀ à la conque de l'oreille et trois inoculations le 27-1-1970 avec la souche IV sur les chiens a ♂, b ♂, c ♂ en position intradermique.

Ainsi, mises à part ces 5 inoculations particulières, nous avons réalisé 68 inoculations dans le tissu conjonctif sous-cutané du plat de la cuisse.

V. RESULTATS - APPARITION DES TUMEURS

Dans ce chapitre, nous allons d'abord présenter les résultats, puis nous les discuterons en analysant chacun des éléments qui peuvent intervenir sur l'apparition des tumeurs.

Tableau N° 4

TABLEAU DES INOCULATIONS ET LEURS RESULTATS

N° du chien	Souche	Date d'inoculation	Inoculation sur		Quantité tumeur en mm3		Résultat et délai d'émergence en jours	
			CG	CD			CG	CD
F 1 ♂	I	27-10-69		+	15 D			88
	II	21-11-69	+		37 G		10	
F 2 ♂	I	27-10-69		+	8 D			35
	II	21-11-69	+		37 G		12	
F 3 ♂	I	27-10-69		+	4 D			67
	II	21-11-69	+		37 G		12	
F 4 ♂	I	27-10-69		+	15 D			50
	II	21-11-69	+		37 G		10	
F 5 ♂	I	27-10-69		+	8 D			35
	II	21-11-69	+		37 G		10	
F 1 ♀	I	27-10-69		+	4 D			88
	II	21-11-69	+		37 G		10	
F 2 ♀	I	27-10-69		+	8 D			72
	II	21-11-69	+		37 G		10	
F 3 ♀	I	27-10-69		+	8 D			88
	II	21-11-69	+		37 G		10	
B 1 ♂	II	21-11-69	+		37		10	
B 1 ♀	II	21-11-69	+		37		10	
B 21 ♂	III	25-11-69	+		23		6	
B 22 ♂	III	25-11-69	+		46		6	
B 23 ♂	III	25-11-69	+		69		8	
A ♂	IV	27-01-70	+		1 12		8	
B ♂	IV	27-01-70	+		1 12		12	
C ♂	IV	27-01-70	+		1 12		8	
D ♀	VI	10-02-70	+		1 80		55	
	VII	12-03-70		+	1 35			18
E ♀	VI	10-02-70	+		1 80		48	
	VII	12-03-70		+	1 35			18
F ♂	IX	04-06-70	+	+	1 50		16	16

Tableau N° 4 (suite)

N° du chien	Souche	Date d'inoculation	Inoculation sur		Quantité tumeur en mm3	Résultat et délai d'émergence en jours	
			CG	CD		CG	CD
G ♂	V	03-02-70	+	+	100	13	13
H ♂	V	03-02-70	+	+	100	16	16
I ♂	VIII	04-02-70	+		150	11	
F 21 ♂	VIII	04-06-70	+		150	11	
F 22 ♂	IX	04-06-70	+		150	16	
F 23 ♂	XIII	13-01-71	+	+	100	16	16
F 24 ♂	XIII	13-01-71	+	+	100	15	15
F 27 ♂	XI	22-12-70	+	+	200	7	7
F 21 ♀	XIII	13-01-71	+	+	100	-	-
F 22 ♀	XIII	13-01-71	+	+	100	12	12
F 23 ♀	XI	22-12-70	+	+	200	17	17
B 111 ♂	X	26-11-70	+	+	200	30	30
B 221 ♂	X	26-11-70	+	+	200	29	-
B 222 ♂	X	26-11-70	+	+	200	29	29
B 221 ♀	X	26-11-70	+	+	200	37	42
F 31 ♂	XII	11-01-71	+	+	100	11	6
F 32 ♂	XII	11-01-71	+	+	100	6	6
F 33 ♂	XII	11-01-71	+	+	100	6	6
V 21 ♀	XII	11-01-71	+	+	100	9	9
V 22 ♀	XII	11-01-71	+	+	100	9	9
V 23 ♀	XII	11-01-71	+	+	100	14	14

A. Les résultats

Les résultats sont consignés dans les tableaux 4 que nous avons déjà présentés. Ils font apparaître, outre la réussite ou l'échec de l'inoculation, le délai qui a séparé l'inoculation de l'apparition du premier nodule. L'apparition du premier nodule est assimilée en fait à l'émergence perceptible de ce nodule, c'est-à-dire lorsqu'il est décelable au doigt, ou visible en lumière rasante.

Globalement, nous avons obtenu 68 tumeurs à partir de 73 inoculations qui se répartissent ainsi :

- 68 inoculations dans le tissu conjonctif sous-cutané du plat de la cuisse ont donné lieu à l'apparition de 65 tumeurs;
- 3 inoculations dans le derme ont donné lieu à l'apparition de 3 tumeurs;
- 2 inoculations dans le tissu conjonctif au niveau de la conque de l'oreille n'ont pas donné lieu à l'apparition de tumeurs.
- Sur 3 chiens, nous avons observé, dans le tissu conjonctif sous-cutané, l'apparition de métastases, dont le diagnostic a été confirmé par examen histopathologique en microscopie photonique et électronique. Leur localisation était très variable : garrot, flanc, cuisse, chanfrein, etc. L'un de ces trois chiens a présenté simultanément 16 tumeurs métastatiques.

B. Discussion des résultats

1° *Pourcentages de réussite*

Nous avons obtenu 91 % de réussite globale, ce qui est supérieur aux meilleurs résultats antérieurs (85 % selon Samso).

2° *Délais d'émergence*

Les délais d'émergence entre le jour de l'inoculation et le jour de perception du premier nodule varient de 6 à

88 jours. Cependant, les 2/3 des tumeurs sont apparues dans un délai de 6 à 18 jours.

A priori de nombreux facteurs peuvent intervenir sur le délai d'émergence. Nous allons les étudier avec l'aide du tableau n° 5 qui est un résumé des inoculations. De gauche à droite y figurent : le numéro de la souche suivi de la lettre N ou E selon qu'il s'agit d'une souche naturelle ou expérimentale, les chiens inoculés par cette souche, leur sexe, leur âge, la quantité inoculée définie selon les mêmes critères que pour les tableaux 4 et les délais d'apparition des premiers nodules.

L'âge des chiens ne paraît pas intervenir. Cependant ceci n'est pas en contradiction avec ce qu'affirmait THIERRY, car nos chiens étaient tous impubères.

Le sexe des chiens n'intervient pas.

La quantité inoculée. A première lecture du tableau n° 5 on pourrait penser qu'il y a un rapport entre la quantité inoculée et le délai d'apparition. En effet, la seule souche (n° I N) inoculée à très faible dose a entraîné des délais d'apparition très longs (35 à 88 jours). Nous avons alors repris cette même souche (appelée souche VI E après passage sur un chiot) et l'avons inoculée à forte dose (180 mm^3 de tumeur) à deux chiots indemnes. Cette fois-ci encore les délais d'apparition ont été longs. Il n'y a donc pas de rapport entre la quantité inoculée et le délai d'émergence.

Bien qu'il y ait des différences importantes dans les délais d'apparition des tumeurs *selon les souches utilisées*, il ne semble pas que cela soit à attribuer à leur origine naturelle et expérimentale ou à leur ancienneté.

Le lieu d'inoculation. Il intervient lui aussi sur le délai : la même souche (n° IV) inoculée le même jour sur trois mêmes chiens, d'une part en intradermique, d'autre part en sous-cutanée, a donné lieu à des délais d'émergence variés : ils ont été courts (8 à 13 jours) lors d'inoculations sous-cutanées et longs lors d'inoculations intradermiques (28 à 36 jours).

Tableau N° 5

N° de la souche	Numéros des Chiens et sexe	Age des Chiens	Quantité inoculée en mm^3	Délais d'apparition en jours
I N	f3 ♂, f1 ♀	14 jours	4	67 - 88
	f2 ♂, f5 ♂, f2 ♀, f3 ♀	14 "	8	35 - 35 - 72 - 88
	f1 ♂, f4 ♂	14 "	15	88 - 50
II N	b1 ♂, b1 ♀	18 "	37	10 - 10
	f1 ♂, f3 ♀	39 "	37	10 - 12
III N	b21 ♂	19 "	23	6
	b22 ♂	19 "	46	6
	b23 ♂	19 "	69	8
IV E	a ♂, b ♂, c ♂	2 mois	112	8 - 12
V E	g ♂, h ♂	1 "	100	13 - 13
VI E	d ♀, e ♀	3, 5 mois	180	48 - 55
VII N	d ♀, e ♀	4, 5 "	135	18 - 18
VIII E	f ♂, f21 ♂	7, 5 " et 25 jours	150	11 - 11
IX E	f ♂, f22 ♂	7, 5 mois et 25 jours	150	16 - 16
X N	b111 ♂, b221 ♂, b222 ♂, b221 ♀	5 mois	200	30 - 29 - 29 - 42
XI E	f27 ♂, f23 ♀	7, 5 mois	200	7 - 17
XII N	v21 ♀, v22 ♀, v23 ♀	2, 5 "	100	9 - 9 - 14
	f31 ♂, f32 ♂, f33 ♂	1, 5 "	100	6 - 6 - 11
XIII N	f23 ♂, f24 ♂, f22 ♀, f21 ♀	8 mois	100	15 - 15 - 16

En conclusion, il apparaît que seule la souche utilisée, pour des raisons inconnues, et le lieu de l'inoculation interviennent sur le délai d'apparition des premiers nodules.

Après avoir exposé dans ce chapitre les moyens que nous avons utilisés pour obtenir les tumeurs, nous allons dans le chapitre suivant décrire le matériel que représentent les tumeurs, et expliquer les méthodes que nous avons employées pour les mesurer.

CHAPITRE IV

BIOMETRIE DU SARCOME DE STICKER

I. MATERIEL ET METHODES

A. Matériel

Toutes les tumeurs dont nous disposions ont donné lieu à des mesures de volume. Le total des mesures effectuées au cours de cette expérimentation s'élève environ à 3 500.

1° *Début des mesures*

Cette notion est assez imprécise. Nous n'avons décelé que l'apparition clinique de la tumeur et non le moment initial de sa formation, car nous n'avions pas d'autres moyens d'investigation que la palpation ou la vision. De plus, dans les jours qui suivent l'inoculation, il se produit assez fréquemment une inflammation locale dont il faut attendre l'atténuation avant d'affirmer la présence d'un nodule. Enfin, ce nodule doit avoir environ 0,5 mm de diamètre pour être palpable ou visible, car l'épaisseur de la peau en rend le contour flou.

Nous avons tenté, par inoculation sous-cutanée à la conque de l'oreille, de déceler par transillumination les

stades précoces de formation des tumeurs. Nous avons déjà signalé que ces inoculations n'ont pas donné lieu à la formation de tumeurs. Nous n'avons donc pas continué dans ce sens.

2° *Arrêt des mesures*

Les nodules tumoraux mesurés depuis le début de leur formation, l'ont été tout au long de leur existence, jusqu'à impossibilité de mesurer, pour des raisons diverses :

- Certaines tumeurs ont subi des exérèses totales. C'est le cas de 16 tumeurs sur lesquelles a été étudié le profil enzymatique, avant et après irradiation, par le Professeur Douste-Blazy et le Docteur Llyoveraz du Laboratoire de Chimie Biologique du Centre Anti-Cancéreux de Toulouse.
- D'autres tumeurs en régression ont subi des modifications qui conduisaient à une telle irrégularité de leur morphologie qu'elles devenaient immesurables avec un minimum de précision.

N.B. — Un certain nombre de tumeurs ont subi des exérèses partielles, soit pour la préparation d'inoculats, soit pour des contrôles histologiques. Les reliquats tumoraux ont continué à être mesurés.

B. Méthodes

Avant de pouvoir établir les courbes de croissance il a fallu d'une part mesurer les tumeurs, selon une méthode précise et constante, d'autre part calculer les volumes tumoraux par une formule appropriée.

1° *La mesure des diamètres des tumeurs*

Nous pouvions réaliser ces mesures selon deux procédés, à des intervalles de temps bien définis.

a) *Les procédés :*

— *Utilisation de photographies :*

Chaque tumeur était photographiée avec une échelle graduée en millimètres dans son plan. Puis, après agrandissement, nous avons mesuré sur le papier photographique les deux grands axes transversaux des tumeurs.

Cette méthode de mesure est idéale dans son principe : elle n'entraîne en effet aucune déformation de la tumeur. Cependant, les contours des tumeurs manquent de précision sur la photographie et l'emploi de divers éclairages n'a pas permis de pallier cet inconvénient. Pour ce motif, et aussi pour la lenteur de cette technique, nous l'avons rapidement abandonnée.

— *Utilisation du pied à coulisse :*

Nous nous sommes donc servi pour nos mesures d'un pied à coulisse en exprimant les résultats au demi-millimètre près. Pour chaque tumeur nous avons noté les deux diamètres transversaux. « a » le grand diamètre et « b » le petit. Le plus souvent les nodules avaient une forme ovoïde assez régulière. Quelques-uns seulement étaient de forme irrégulière, dans ce cas nous avons mesuré systématiquement les plus grandes dimensions dans les deux axes transversaux.

Pour obtenir le diamètre de la tumeur elle-même, à chaque mesure a été soustrait l'équivalent en millimètres de deux épaisseurs de peau, enserrées entre les bras du pied à coulisse. Après avoir vérifié l'épaisseur de la peau sur un endroit de peau saine, au voisinage immédiat de la tumeur, nous avons adopté le barème suivant : 1 mm pour la double épaisseur de peau sur le plat de la cuisse de jeunes chiens de 2 à 8 mois; 3 mm pour la double épaisseur de peau en un autre point du corps, sur des chiens presque adultes, lorsqu'il s'agissait de métastases par exemple.

Il est essentiel de soustraire cette épaisseur de peau de

la mesure. Si l'on n'en tenait pas compte, l'erreur absolue sur les mesures serait constante, mais l'erreur relative sur les volumes serait excessivement variable.

Prenons l'exemple du tableau n° 6 : Chien n° f 1 ♀ inoculé le 21-11-1969 par la souche II. Emergence de la tumeur le 1-12-1969. Exprimons par V*l* le volume de la tumeur calculé à partir des mesures lues sur le pied à coulisse et par V*r* le volume calculé à partir des mesures réelles (épaisseur de la peau déduite). Lorsque le nodule est très petit, le volume V*l* est 61 fois supérieur au volume réel V*r*, alors que le volume non corrigé est pratiquement égal au volume réel lorsque la tumeur est de taille importante.

Tableau N° 6

1-12-69	Mesures lues = 2/2 mm	Volume Vl = 4 mm³	$\frac{Vl}{Vr} = 61$
	Mesures corrigées = 0,5/0,5	Vr = 0,065	
16-2-70	Mesures lues = 82×46	Vl = 90 900	$\frac{Vl}{Vr} = 1,1$
	Mesures corrigées = 80,5×44,5	Vr = 83 700	

— Critique de la précision dans l'utilisation du pied à coulisse.

L'instrument n'intervient pas comme source d'erreur car sa précision est bien supérieure à celle dont nous avions besoin.

Le facteur humain dans cette méthode est la source la plus importante d'erreur : elle réside dans l'interprétation des diamètres, la façon de serrer la tumeur entre les deux branches du pied à coulisse, le repérage des

diamètres à mesurer, étant donnée la forme plus ou moins régulière des tumeurs. De nombreux auteurs ont démontré que la présence de plusieurs manipulateurs entraînait des résultats très différents. C'est pourquoi dans nos expériences toutes les manipulations pratiques ont été réalisées par le même opérateur, ce qui n'élimine pas toute source d'erreur, mais permet d'en espérer une répétition de façon assez constante et uniforme (par excès ou par défaut).

Enfin, un dernier facteur d'imprécision est lié aux diamètres des tumeurs elles-mêmes. La classification que nous allons en donner est arbitraire. Nous ne la prétendons pas parfaite, mais nous avons tenté d'en faire le reflet de la réalité.

Les nodules naissants de 0,5 à 5 mm de diamètre sont toujours très fermes et de forme régulière. Le pied à coulisse ne les déforme pas. Ces nodules sont mesurés à 0,25 mm près. Cependant l'erreur relative sur cette catégorie de tumeurs est la plus importante de toutes.

Les petits nodules de 5 à 25 mm, toujours bien fermes et délimités, sont mesurés à 0,5 mm près.

Les nodules moyens de 25 à 50 mm commencent à être déformés par le pied à coulisse. Nous ne pouvons pas avoir une précision inférieure à 1 mm.

Les gros nodules d'un diamètre supérieur à 50 mm sont mesurés avec une très mauvaise précision pour deux raisons: d'une part ils sont très compressibles et d'autre part ont une forme de plus en plus irrégulière. Dans les cas extrêmes, les diamètres ne sont mesurés qu'à 3 mm près. Cependant, il s'agit là d'erreurs absolues, mais en erreur relative les grosses tumeurs sont celles mesurées avec le plus de précision.

Les métastases enfin sont mesurées au demi-centimètre près, elles sont difficilement accessibles, recouvertes d'une peau épaisse et poilue, et sont de plus mobiles et déformables.

b) *Les intervalles de mesure :*

Les mesures des tumeurs ont été plus ou moins rapprochées selon la rapidité d'évolution du phénomène que nous observions. Cependant nous avons toujours mesuré les tumeurs au même moment de la journée, ce qui nous a permis d'exprimer les délais en unités - jours. De plus, comme nous pesions les animaux en même temps, cette pesée se situait toujours au même moment par rapport à la prise de nourriture.

Lors de phénomènes cinétiques rapides, les nodules ont été mesurés tous les jours. Ce fut le cas des débuts de croissance et des régressions diverses.

Lors de phénomènes cinétiques d'évolution plus lente, les mesures ont été effectuées tous les deux ou trois jours. Cet écart entre les mesures n'est pas excessif, car la croissance normale d'une tumeur étalée sur quatre mois environ, nous a permis, à raison de trois mesures par semaine, d'établir les courbes de croissance avec une moyenne de 50 points.

Les mesures ont été interrompues parfois, à la suite de prélèvements partiels d'une tumeur. Dans les jours qui suivent cette exérèse, il y a localement une réaction inflammatoire qui empêche de mesurer le reliquat tumoral.

2° *Le calcul des volumes des tumeurs*

Une fois déterminés les diamètres, il faut ramener la forme d'une tumeur à une figure géométrique définie, de façon à pouvoir calculer les volumes tumoraux à l'aide d'une formule.

Dans l'ensemble, les tumeurs ont une forme analogue à celle d'un ovoïde, dont la projection sur un plan est représentée par une ellipse.

Pour calculer les volumes des tumeurs, nous avons donc employé la formule :

$$V = \frac{2}{3}\pi \cdot 2 \left(\frac{a}{2}\right) \left(\frac{b}{2}\right)^2$$

où a est le grand diamètre et b le petit.

Cette formule peut se simplifier en :

$$V = 4{,}19 \left(\frac{a}{2}\right) \left(\frac{b}{2}\right)^2$$

et encore :

$$V = 0{,}524 \cdot a \cdot b^2$$

Assez souvent, en début d'évolution, on se trouve en présence de plusieurs petits nodules issus d'une inoculation unique. Ces nodules ont été mesurés séparément, et leur volume calculé séparément.

Dans tous les cas, ces nodules ont fini par se rejoindre, pour former une tumeur unique. C'est pourquoi, il nous a paru logique, pour l'établissement des courbes de croissance, de nous servir de la somme des volumes des différents nodules.

Par contre, en fin d'évolution, il est arrivé qu'à la surface de très grosses tumeurs, apparaissent des petites formations, rendant la surface irrégulière. Nous n'avons pas mesuré ces déformations, ni calculé leur volume, car celui-ci ne modifie pratiquement pas le volume global.

Comme nous l'avons vu précédemment, la précision dans la mesure des diamètres est variable selon la valeur de ce dernier. Plus le nodule est important, plus l'erreur absolue est importante. Le calcul rigoureux de cette erreur ne peut pas être fait. Toutefois nous avons cherché à en faire ressortir l'incidence sur la précision du calcul du volume. L'erreur relative sur le calcul des volumes varie en sens contraire de l'erreur absolue sur les diamètres : les petits nodules sont calculés avec une très mauvaise précision, alors que plus la tumeur augmente de volume plus celui-ci est calculé avec précision. Ces chiffres correspondent d'ailleurs à l'allure des tracés graphiques, car seuls les premiers points, représentant les petits volumes tumoraux, ne sont pas toujours bien alignés.

II. Résultats de l'étude biométrique du sarcome de Sticker

Tous les volumes tumoraux que nous avons calculés nous ont permis de réaliser l'étude cinétique de chacune des tumeurs. Nous avons été amenés à considérer des phénomènes de croissance d'une part et des phénomènes de décroissance d'autre part.

A. *Les courbes de croissance*

Nous les avons établies pour toutes les tumeurs, quelle que soit leur destinée. Un petit nombre de tumeurs dont la durée de vie a été courte, par mort du chien porteur, n'ont présenté aucun intérêt du point de vue cinétique et n'ont pas donné lieu à l'établissement d'une courbe.

Les 49 chiots, dont certains furent inoculés sur les deux cuisses, nous ont permis l'étude de 62 courbes de croissance de tumeurs primitives et de 3 courbes de croissance de métastases.

Tous les résultats obtenus apparaissent homogènes. Nous avons choisi pour illustrer cette croissance deux exemples :

1) L'exemple d'une tumeur apparue au point d'inoculation chez le chien n° f 1 ♀, inoculé à partir de la souche n° II, qui présenta un premier nodule 10 jours après l'inoculation. En 99 jours, la tumeur atteignit la taille maximum de 96,5 mm pour le grand diamètre et 59 mm pour le petit diamètre.

Dans le tableau n° 7 sont enregistrés tous les résultats. De gauche à droite figurent la date des mesures, les délais depuis l'inoculation, exprimés en jour, les valeurs du grand et du petit diamètre exprimés en millimètres, les volumes en millimètres cubes (partiels lorsque les tumeurs étaient multiples, et totaux) et les poids des animaux en grammes.

La croissance tumorale est représentée sur le graphique

Tableau N° 7

Résultats de l'Etude Biométrique du Sarcome de Sticker

Chien fl ♀ : né le 13-10-1969
inoculé le 21-11-1969 avec souche n° II
émergence de la tumeur le 1-12-1969

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur ($en\ mm^3$)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
1-12-69	10	0,5	0,5	0,06	1 830
13-12-69	12	13,5	6,5	200	2 520
16-12-69	15	16,5	8	553	2 710
17-12-69	16	17,5	8,5	662	2 840
19-12-69	18	19,5	10,5	1126	3 100
22-12-69	21	23,5	11	1489	3 480
24-12-69	23	23,5	11	1489	3 510
26-12-69	25	24	14,5	2643	3 580
29-12-69	28	26,5	16	3553	3 680
31-12-69	30	28,5	17	4313	3 960
5-1-70	35	32,5	19	6144	4 310
7-1-70	37	35	22,5	9280	4 470
9-1-70	39	37,5	22,5	9943	4 860
12-1-70	42	38,5	24	11 614	5 080

Tableau N° 7 (suite)

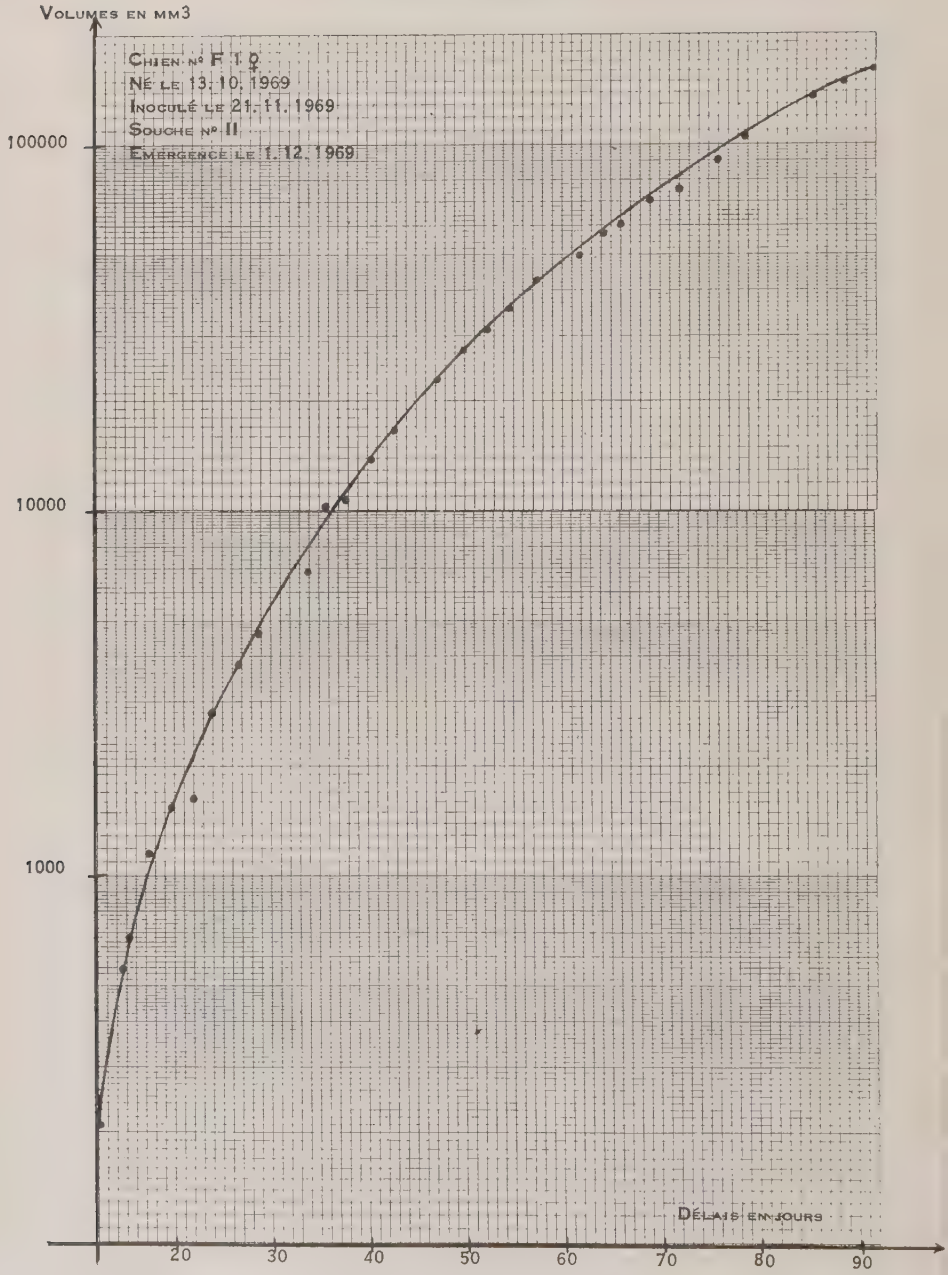
Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm^3)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
14-1-70	44	40,5	25	13253	5280
19-1-70	49	44,5	28,5	18900	5700
21-1-70	51	47,5	30,5	23200	5710
23-1-70	53	48,5	32,5	26900	5900
26-1-70	56	51,5	35,5	34000	6300
28-1-70	58	53,5	37,5	39400	6490
31-1-70	61	57,5	39	45700	6270
4-2-70	65	61,5	39	49000	6920
6-2-70	67	64	39,5	52300	7200
9-2-70	70	69	42,5	65300	7630
11-2-70	72	72,5	42,5	68700	7180
16-2-70	77	80,5	44,5	83700	8030
18-2-70	79	83,5	47	96700	8250
23-2-70	84	86,5	53,5	130000	8600
25-2-70	86	89	53,5	133500	8200
2-3-70	91	91,5	55	145000	9150
4-3-70	93	93,5	56	154000	9350

Tableau N° 7 (fin)

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm^3)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
9-3-70	98	96,5	59	176 000	9 550
11-3-70	100	92,5	53,5	139 000	10 050
12-3-70	101	82,5	48,5	102 000	9 850
13-3-70	102	75,5	39,5	61 000	9 450
14-3-70	103	68,5	36,5	48 000	9 550
16-3-70	105	55,5	33,5	32 600	9 900
17-3-70	106	55,5	32,5	30 700	9 800
18-3-70	107	55,5	31	28 000	10 100
23-3-70	112	55,5	23,5	16 100	10 000
25-3-70	114	55,5	23,5	16 100	9 950
31-3-70	120	55,5	20,5	12 200	9 450
7-4-70	127	55,5	20,5	12 200	10 200
11-4-70	131	55,5	20,5	12 200	10 700
17-4-70	137	53,5	20,5	11 800	10 900

Graphique N° 1

COURBE DE CROISSANCE



Le premier point représente le volume de la tumeur 12 jours après l'émergence.

n° 1. Nous avons porté en ordonnée les volumes en millimètres cubes et en abscisse l'âge des tumeurs en jours.

Ce tracé, en coordonnées semi-logarithmiques, montre une portion initiale, immédiatement après l'émergence de la tumeur, sensiblement exponentielle, puis une inflexion progressive de cette courbe de croissance. Le temps de doublement est progressivement croissant (3, 3, 6, 6, 6, 9, 9, 15, 15 jours), ce qui explique le phénomène de ralentissement du rythme de croissance observé.

Le poids des tumeurs a été calculé en comparant le volume apprécié par déplacement d'une colonne d'eau et le poids de quelques tumeurs qui ont été prélevées. En raison de la constitution homogène et permanente des tumeurs, ces résultats ont permis, par extrapolation, d'apprécier le poids de toutes les tumeurs en connaissant leur volume. La densité du sarcome de Sticker ainsi calculée est de 1,04. En retenant l'exemple du chien f 1 ♀ les résultats sont consignés dans le tableau n° 8, rappelant l'âge du chien et indiquant aux mêmes dates le poids, apprécié par calcul, de la tumeur et le rapport de ces deux variables. On remarque immédiatement que ce rapport est très petit, et cela semble indiquer qu'il n'y a pas de compétitivité entre la tumeur et l'organisme. La courbe de croissance de la tumeur ne s'en trouve pas affectée: son caractère asymptotique, puis sa décroissance semblent indépendants de l'évolution de ce rapport.

2) L'exemple du développement d'une métastase apparue en région pré-scapulaire chez le chien f 5 ♂. Les résultats en sont présentés dans le tableau n° 9 et le graphique n° 2. Ils offrent une analogie réelle à ceux des tumeurs primitives, c'est-à-dire une croissance analogue, un ralentissement asymptotique suivi d'une décroissance comparable à celles indiquées ci-après.

Toutes les métastases ont régressé : sur un chien, rapidement (6 semaines), sur un autre après un délai d'un an. L'exemple que nous présentons montre des

Tableau N° 8

EXEMPLE DE L'EVOLUTION DU RAPPORT = POIDS DE LA TUMEUR / POIDS DE L'HÔTE

CHIEN F1 ♀ NÉ LE 13-10-1969
INOCULÉ LE 21-11-1969 AVEC SOUCHE N° 11
ÉMERGENCE DE LA TUMEUR LE 01-12-1969

DATE	VOLUME DE LA TUMEUR (MM3)	POIDS DE LA TUMEUR (G)	POIDS DU CHIEN (G)	RAPPORT $\frac{P\ \text{TUMEUR}}{P\ \text{CHIEN}}$
01-12-69	0,06	0,0000624	1.830	INFINITÉSIMAL
13-12-69	200	0,208	2.520	0,00008
16-12-69	553	0,575	2.710	0,00021
17-12-69	662	0,688	2.840	0,00024
19-12-69	1.126	1,171	3.100	0,00038
22-12-69	1.489	1,548	3.480	0,00044
24-12-69	1.489	1,548	3.510	0,00044
26-12-69	2.643	2,748	3.580	0,00077
29-12-69	3.553	3,695	3.680	0,0010
31-12-69	4.313	4,485	3.960	0,0011
05-01-70	6.144	6,389	4.310	0,0015
07-01-70	9.280	9,651	4.470	0,0022
09-01-70	9.943	10,346	4.860	0,0021
12-01-70	11.614	12,078	5.080	0,0024

Tableau N° 8 (suite)

Date	Volume de la tumeur (mm3)	Poids de la tumeur (g)	Poids du chien (g)	Rapport $\frac{P\ tumeur}{P\ chien}$
14-01-70	13.253	13,783	5.280	0,0026
19-01-70	18.900	19,656	5.700	0,0034
21-01-70	23.200	24,128	5.710	0,0042
23-01-70	26.900	27,976	5.900	0,0047
26-01-70	34.000	35,36	6.300	0,0056
28-01-70	39.400	40,976	6.490	0,0063
31-01-70	45.700	47,528	6.270	0,0075
04-02-70	49.000	50,96	6.920	0,0074
06-02-70	52.300	54,392	7.200	0,0075
09-02-70	65.300	67,912	7.630	0,0089
11-02-70	68.700	71,448	7.180	0,0099
16-02-70	83.700	87,048	8.030	0,0108
18-02-70	96.700	100,568	8.250	0,0122
23-02-70	130.000	135,2	8.600	0,0157
25-02-70	133.500	138,84	8.200	0,0169
02-03-70	145.000	150,8	9.150	0,0165
04-03-70	154.000	160,16	9.350	0,0171

Tableau N° 8 (fin)

Date	Volume de la tumeur (mm3)	Poids de la tumeur (g)	Poids du chien (g)	Rapport $\frac{P\ tumeur}{P\ chien}$
09-03-70	176.000	183,04	9.550	0,0192
11-03-70	139.000	144,56	10.050	0,0145
12-03-70	102.000	106,08	9.850	0,0108
13-03-70	61.000	63,44	9.450	0,0067
14-03-70	48.000	49,92	9.550	0,0052
16-03-70	32.600	33,904	9.900	0,0034
17-03-70	30.700	31,928	9.800	0,0032
18-03-70	28.000	29,12	10.100	0,0029
23-03-70	16.100	16,744	10.000	0,0017
25-03-70	16.100	16,744	9.950	0,0017
31-03-70	12.200	12,688	9.450	0,0013
07-04-70	12.200	12,688	10.200	0,0012
11-04-70	12.200	12,688	10.700	0,0012
17-04-70	11.800	12,272	10.900	0,0011

Tableau N° 9

CROISSANCE ET DECROISSANCE D'UNE METASTASE

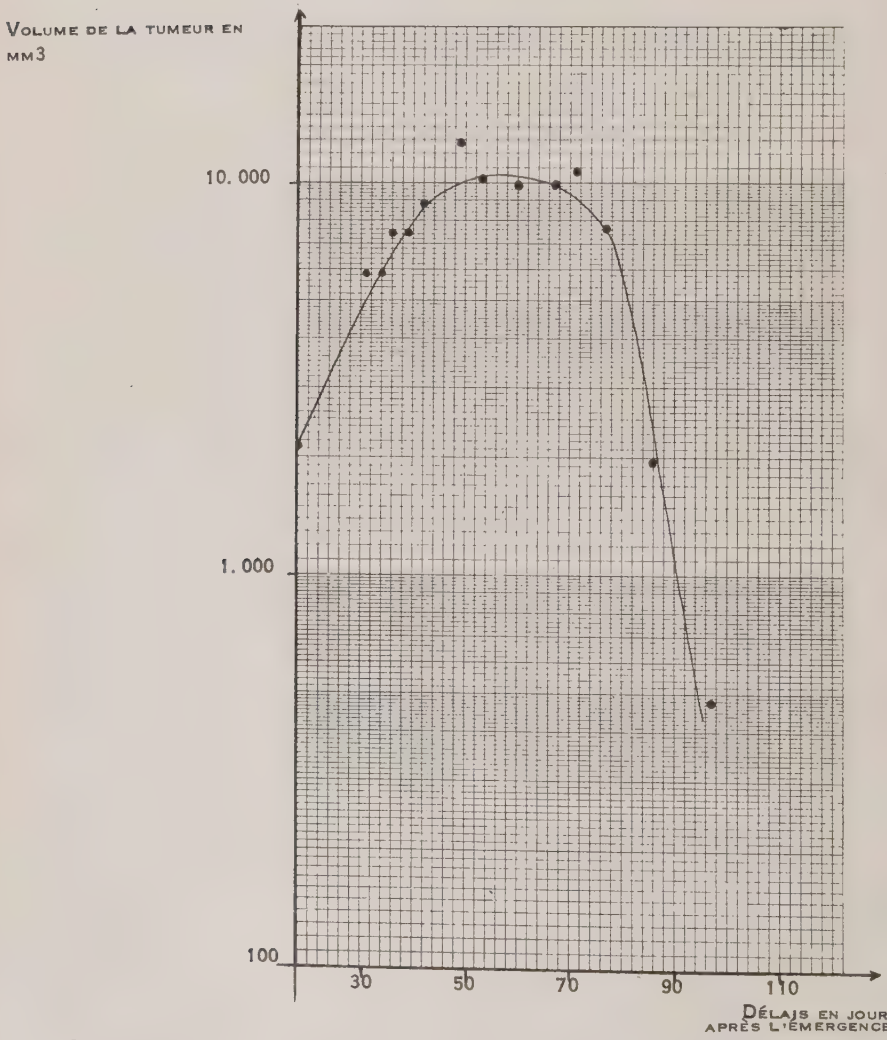
- CHIEN N° F5 ♂
- NÉ LE 13. 10. 1969
- INOCULÉ LES 27. 10. 1969 & 21. 11. 1969
- SOUCHES N°S I & II
- APPARITION DES MÉTASTASES LE 12. 05. 1970

DATE	DÉLAI APRÈS L'ÉMERGENCE (J)	DIAMÈTRE DE LA MÉTASTASE EN MM		VOLUME DE LA MÉTASTASE EN MM 3
		A	B	
12-05-70		0,5	0,5	0,06
30-05-70	18	18	15	2 120
12-06-70	31	23	22	5 830
15-06-70	34	23	22	5 830
17-06-70	36	27	23	7 480
20-06-70	39	27	23	7 480
23-06-70	42	27	25	8 840
30-06-70	49	31	28	12 700
03-07-70	52	31	25	10 150
10-07-70	59	30	25	9 820
17-07-70	66	30	25	9 820
21-07-70	70	28	27	10 700
27-07-70	76	28	23	7 760
05-08-70	85	22	13	1 950
16-08-70	96	11	9	470
23-08-70	103	4	2	84
05-09-70	116	IMMESURABLE		

Graphique N° 2

COURBE DE CROISSANCE D'UNE METASTASE

- CHIEN N° F5 ♂
- NÉ LE 13. 10. 1969
- INOCULÉ LES 27. 10. 1969 & 21. 11. 1969
- SOUCHES N°S I & II
- APPARITION DES MÉTASTASES LE 12. 05. 1970



LE PREMIER POINT REPRÉSENTE LE VOLUME DE LA MÉTASTASE 18 JOURS APRÈS L'ÉMERGENCE.

métastases qui ont évolué en 4 mois environ. En effet, c'est chez ce chien que sont apparues 16 métastases, certaines régressant, alors que d'autres apparaissaient. Toutes les métastases de ce chien ont présenté une évolution analogue quant à leur vitesse de croissance et à leur durée.

B. *Les courbes de décroissance*

Les décroissances ont été soit spontanées, soit provoquées. Certaines décroissances spontanées ont été précoces, d'autres tardives. Nous avons provoqué des décroissances par radiothérapie ou par chimiothérapie.

Nous allons étudier chaque cas dans l'ordre cité.

1° *Les décroissances spontanées précoces.*

Nous en avons observé 7 cas qui sont rassemblés dans le tableau n° 10. On y lit le nom du chien, la date d'inoculation avec le numéro de la souche, la date d'émergence, la date du début de la régression, l'âge de la tumeur en jours à ce moment, et la date de la disparition totale de la tumeur.

Ici encore, l'homogénéité des observations nous permet de n'exposer qu'un exemple, décrit dans le tableau n° 12, selon le même principe que dans les tableaux n°s 6 et 7. Il s'agit du chien b 22 ♂, né le 6-11-1969, inoculé le 25-11-1969 par la souche n° III. Sur le graphique n° 3, tracé dans les mêmes conditions que le graphique n° 1, la décroissance apparaît de type exponentiel.

2° *Les décroissances spontanées tardives.*

Sur 4 chiens, soit 6 tumeurs, nous avons assisté à des régressions tardives, comme le montre le tableau n° 11. Toujours homogènes, ces résultats sont représentés au tableau n° 13 par l'exemple du chien f 1 ♂, inoculé le 21-11-1969 par la souche n° II. La tumeur régressa au bout de 94 jours, alors qu'elle avait atteint la taille de

Tableau N° 10

REGRESSIONS PRECOCES

Nom du chien	Inoculé le	Souche n°	Emergence le	Début de régression	Age de la tumeur	Disparition de la tumeur
B 1 ♂	21-11-69	II	01-12-69	24-12-69	23	31-12-69
B 21 ♂	25-11-69	III	01-12-69	18-12-69	17	22-12-69
B 22 ♂	25-11-69	III	01-12-69	30-12-69	29	07-01-70
B 221 ♂	26-11-70	X	25-12-69	24-01-71	31	prélevée le 04-02-71
B 221 ♀	26-11-70	X	03-01-71	02-02-71	31	morte accidentellement le 15-2-71
B 111 ♂	26-11-70	X	26-12-70	25-01-71	31	prélevée le 23-02-71
C ♂	27-01-70	IV	04-02-70	10-03-70	34	mort le 10-04-70

Tableau N° 11

REGRESSIONS TARDIVES

Nom du chien	Inoculé le	Souche n°	Emergence le	Début de régression	Age de la tumeur	Disparition de la tumeur
F 1 ♂	21-11-69	II	01-12-69	05-03-70	94	20-04-70
	27-10-69	I	23-01-70	06-03-70	42	12-03-70
F 1 ♀	21-11-69	II	01-12-69	10-03-70	99	quelques restes au 27-07-70
	27-10-69	I	23-01-70	12-03-70	48	27-03-70
B 23 ♂	25-11-69	III	03-12-69	27-02-70	86	prélevée le 15-03-70
I ♂	04-06-70	VIII	15-06-70	15-08-70	61	20-09-70

Tableau N° 12

Résultats de l'Etude Biométrique du Sarcome de Sticker

Chien b22 ♂ : né le 6-11-1969
inoculé le 25-11-1969 avec souche n° III
émergence de la tumeur le 1-12-1969

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm 3)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
1-12-69	6	0,5	0,5	0,065	960
13-12-69	18	14,5	7,5	430	1 300
16-12-69	21	16,5	7,5	480	1 540
17-12-69	22	17,5	8	590	1 770
19-12-69	24	19,5	9	830	1 970
22-12-69	27	19,5	9,5	920	2 230
24-12-69	29	19,5	11,5	1350	2 480
26-12-69	31	19,5	12,5	1 600	2 620
29-12-69	34	19,5	12,5	1 600	2 860
31-12-69	36	15,5	11	980	2 520
5-1-70	41	9	7	230	2 840

Graphique N° 3

COURBE DE DECROISSANCE SPONTANEE PRECOCE

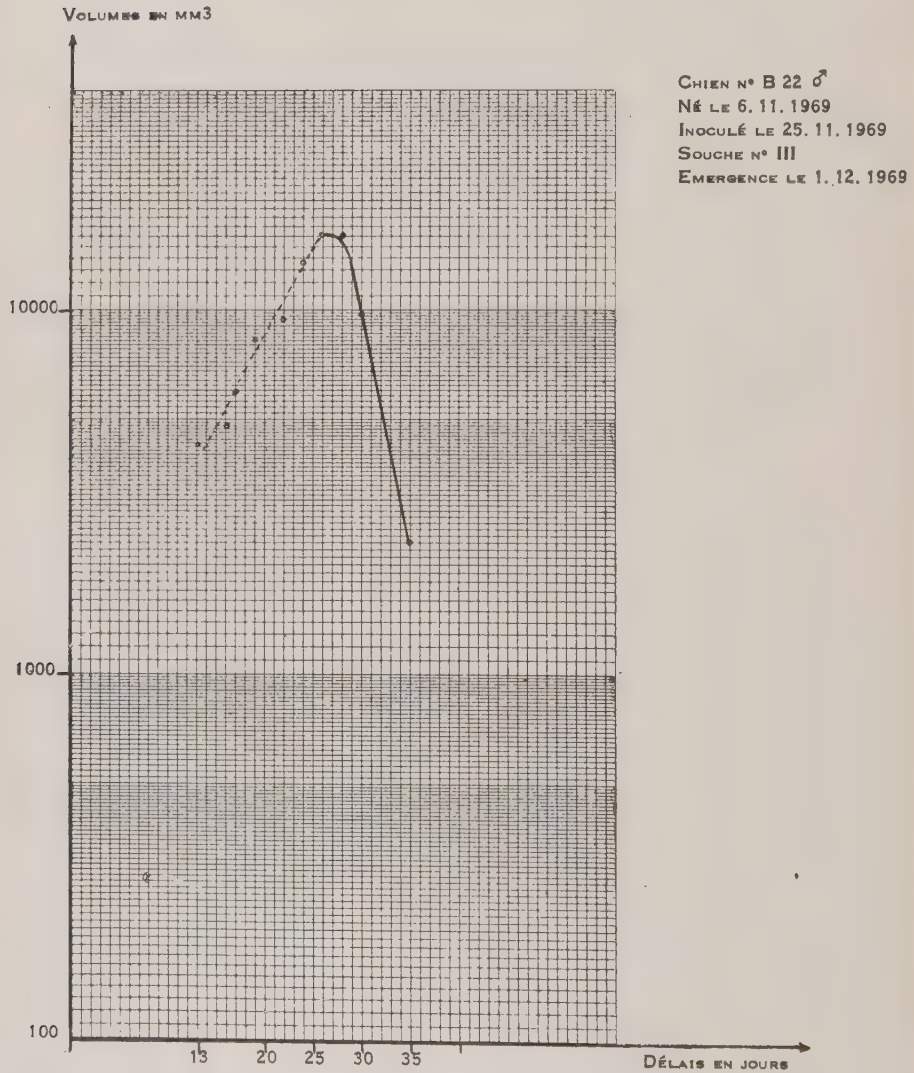


Tableau N° 13

Résultats de l'Etude Biométrique du Sarcome de Sticker

Chien f1♂ : né le 13-10-1969
inoculé le 21-11-1969 avec souche n° II
émergence de la tumeur le 1-12-1969

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien (en g)
		a	b	Partiel	Total	
1-12-69	10	0,5	0,5		0,065	1 550
13-12-69	22	10,5	6,5		230	2 400
16-12-69	25	12,5	8		420	2 610
17-12-69	26	14,5	9		620	2 700
19-12-69	28	14,5	10,5		840	3 000
22-12-69	31	17,5	11,5		1 210	3 380
24-12-69	33	18,5	12,5		1 510	3 570
26-12-69	35	19,5	13,5		1 860	3 660
29-12-69	38	22	15,5		2 770	3 805
31-12-69	40	23	16,5		3 280	4 000
5-1-70	45	26	19		4 920	4 430
7-1-70	47	26,5	20,5		5 830	4 690
9-1-70	49	29,5	23		8 180	4 870
12-1-70	52	32,5	24		9 800	5 200

Tableau N° 13 (suite)

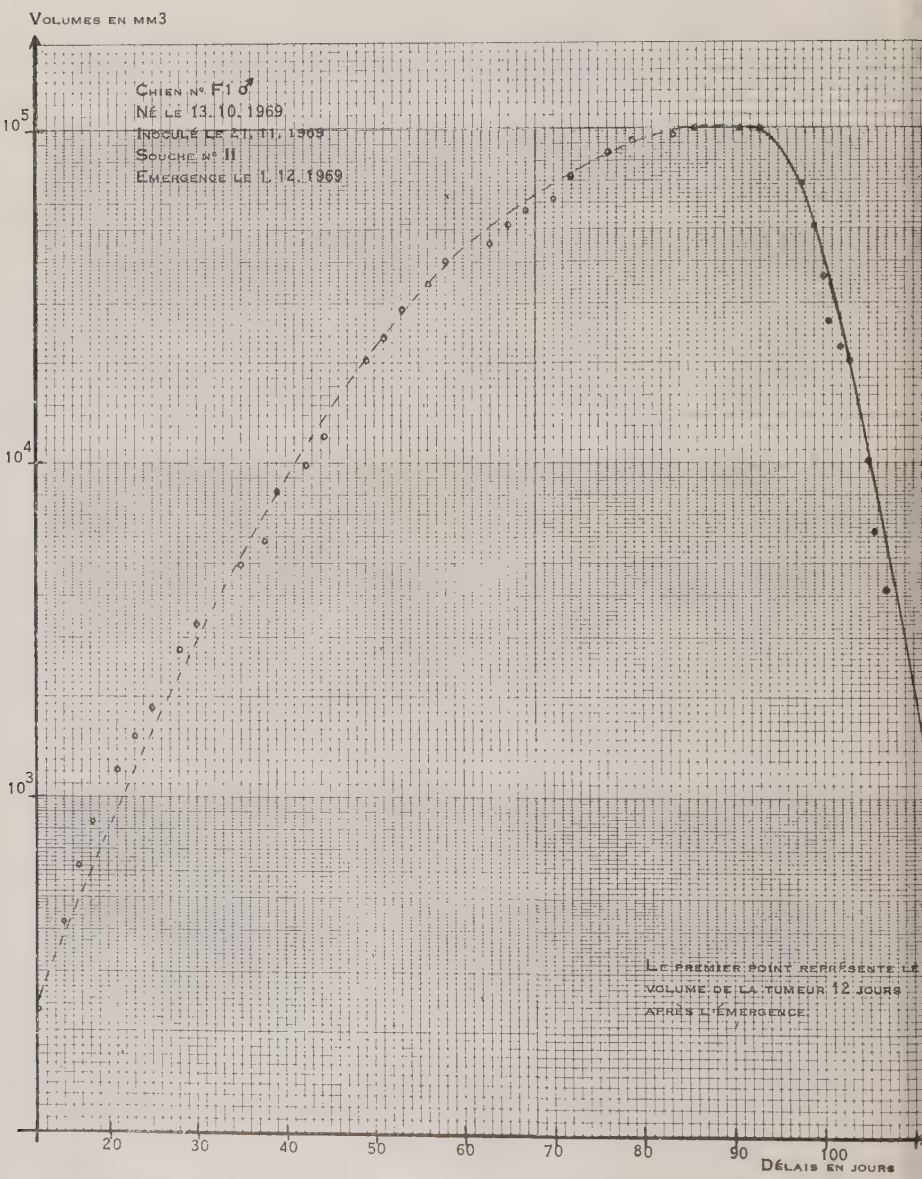
Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien (en g)
		a	b	Partiel	Total	
14-1-70	54	34	26		12 050	5 590
19-1-70	59	39	31,5		20 250	6 070
21-1-70	61	40,5	33,5		23 800	6 150
23-1-70	63	43,5	35,5		28 700	6 420
26-1-70	66	46,5	37,5		34 250	6 740
28-1-70	68	50,5	39		40 250	6 830
2-2-70	73	50,5	41,5		45 550	7 010
4-2-70	75	51	44,5		51 650	7 400
6-2-70	77	51	46,5		57 750	7 650
9-2-70	80	54,5	46,5		61 750	7 410
11-2-70	82	56,5	49,5		72 500	7 780
16-2-70	87	66,5	49,5		85 350	8 580
18-2-70	89	69,5	50,5		92 800	8 750
23-2-70	94	69,5	51		94 700	9 700
25-2-70	96	71	52		100 550	9 250
2-3-70	101	71	52		100 550	10 250
4-3-70	103	71	52		100 550	10 650
9-3-70	108	63,5	45,5		68 850	10 650

Tableau N° 13 (fin)

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien
		a	b	Partiel	Total	
10-3-70	109	59,5	40,5		51 115	10 500
11-3-70	110	54,5	35,5		35 970	10 400
12-3-70	111	51,5	31,5		26 760	10 450
13-3-70	112	49,5	29,5		22 560	10 100
14-3-70	113	47,5	28,5		20 200	10 250
16-3-70	115	30,5 11,5	24,5 10,5	9 600 665	10 265	10 550
17-3-70	116	28,5 10,5	19,5 10	5 680 550	6 230	10 850
18-3-70	117	25,5 10,5	16,5 10,5	3 550 610	4 160	10 900
23-3-70	122	25,5 12,5	7,5 12,5	750 1 020	1 570	11 800
25-3-70	124	11,5	11	immesurable		11 100

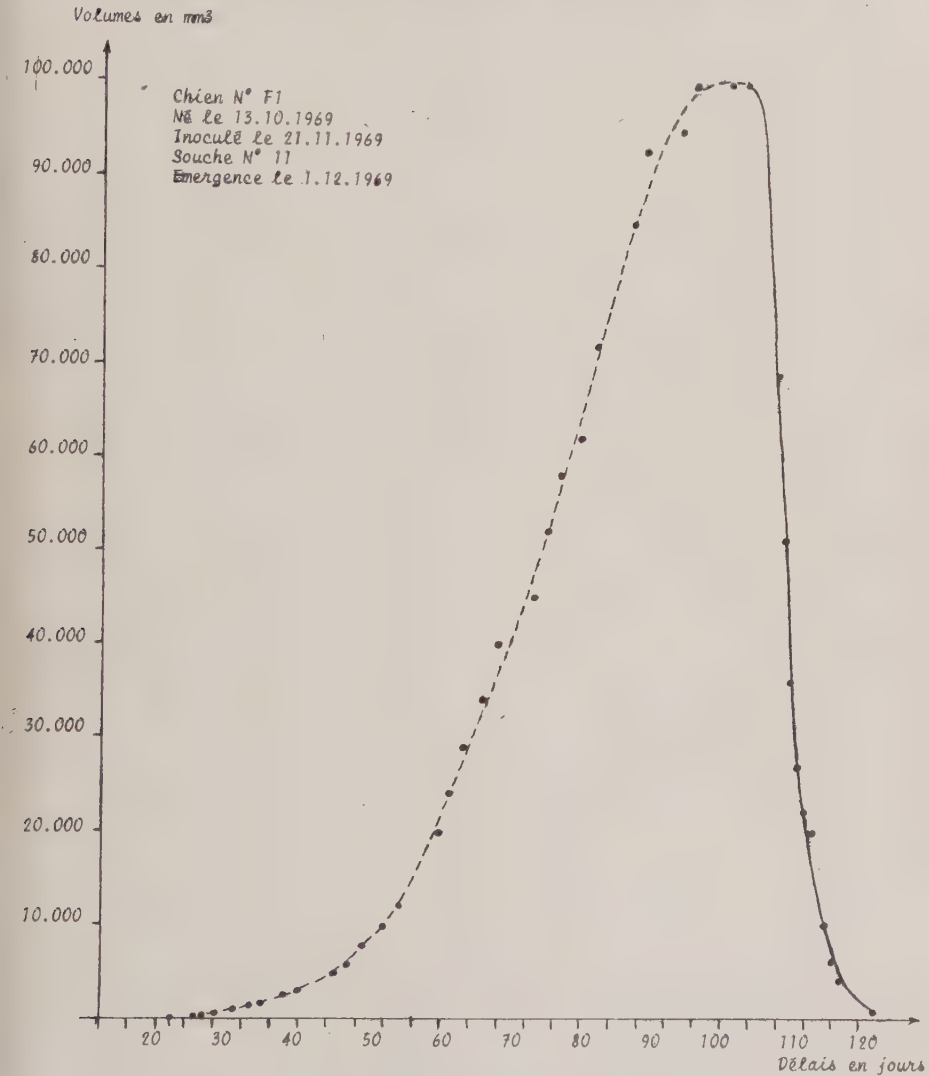
Graphique N° 4

COURBE DE DECROISSANCE SPONTANEE TARDIVE



Graphique N° 4 bis

COURBE DE DECROISSANCE SPONTANÉE TARDIVE



Cette courbe traduit, en coordonnées orthonormées, les résultats de l'exemple décrit dans le tableau N° 13, représenté précédemment (graphique N° 4) en coordonnées semi- logarithmiques.

La présentation de cet exemple, en coordonnées orthonormées, facilitera la compréhension des résultats généraux issus de la discussion mathématique (chapitre 4 et page). Nous continuerons à utiliser, pour les autres exemples, la représentation en coordonnées semi-logarithmiques, plus habituelle en cancérologie.

71 mm sur 52 mm. La courbe n° 4 tracée en coordonnées semi-logarithmiques montre encore une décroissance de type exponentiel.

3° *Les décroissances radiothérapiques* (*).

Nous avons effectué des irradiations sur les tumeurs expérimentales de trois chiens. Dans le tableau n° 14 sont indiqués le nom du chien, la date de son inoculation, la souche utilisée, la date d'émergence de la tumeur, le jour

Tableau N° 14

CHIEN N°	INOCULÉ LE	SOUCHE	ÉMERGENCE LE	IRRADIATION	TAILLE DE LA TUMEUR (mm)	DISPARITION DE LA TUMEUR
b1 ♀	21-11-69	II	1-12-69	3-2-70	47,5/29,5	25-2-70
f5 ♂	21-11-69	II	1-12-69	3-2-70	60,5/29,5	24-2-70
f3 ♂	21-11-69	II	3-12-69	3-2-70	56,5/38,5 8/7,5	24-2-70

de l'irradiation, la taille de la tumeur en mm le jour de l'irradiation, la date de disparition de la tumeur et le délai de régression après irradiation, exprimé en jours. L'irradiation, effectuée en télécobalthérapie, a été estimée à 590 rads, délivrés en une dose unique.

Un exemple est exposé dans les tableaux n° 15, relatifs au chien n° b 1 ♀. Le graphique n° 5 représente la courbe de croissance et de décroissance après radiothérapie de la tumeur du chien n° b 1 ♀. Elle est de type exponentiel, après un épaulement initial. Immédiatement après irradiation on observe un arrêt de la croissance, puis

(*) L'étude des décroissances radiothérapiques a été possible grâce au concours des Techniciens de la Télécobalthérapie et du Dr Douchez. Nous leur exprimons toute notre gratitude.

Tableau N° 15

Résultats de l'Etude Biométrique du Sarcome de Sticker

Chien bl ♀ : né le 3-11-1969
inoculé le 21-11-1969 avec souche n° II
émergence de la tumeur le 1-12-1969
irradiation le 3-2-1970

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm^3)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
1-12-69	10	0,5	0,5	0,06	890
13-12-69	22	15,5	6,5	340	1320
16-12-69	25	16,5	7,5	490	1 540
17-12-69	26	16,5	8	550	1 590
19-12-69	28	19,5	9	820	1 750
22-12-69	31	20,5	10,5	1190	1960
24-12-69	33	20,5	11	1300	2 100
26-12-69	35	22,5	11,5	1 560	2 200
29-12-69	38	27	14	2 780	2 320
31-12-69	40	27	15	3 180	2 200
5-1-70	45	30,5	18	5 170	2 350
7-1-70	47	32	20	6 710	2 490
9-1-70	49	35	20,5	7 720	2 700
12-1-70	52	36,5	22	9 250	2 860

Tableau N° 15 (suite)

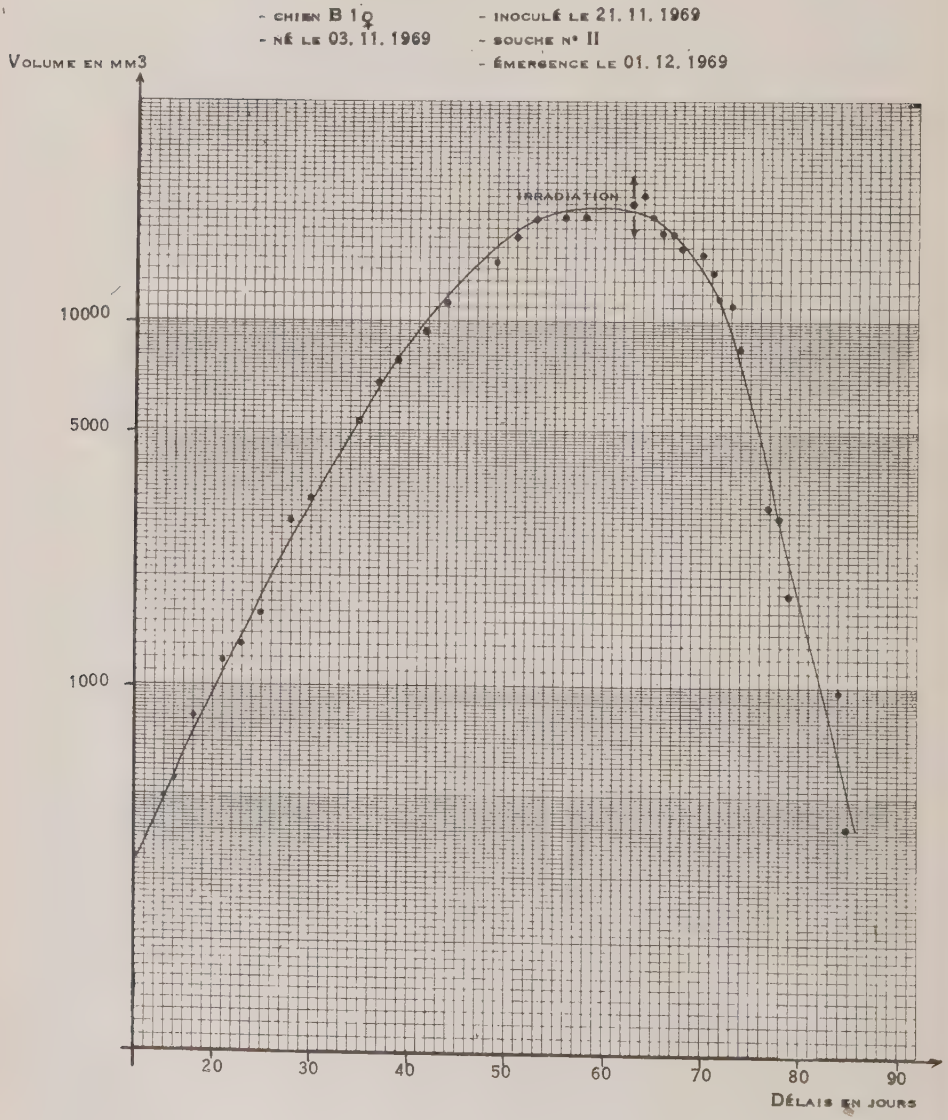
Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm³)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
14-1-70	54	38,5	23,5	11100	3030
19-1-70	59	40,5	26	14300	3200
21-1-70	61	42	27,5	16600	3280
23-1-70	63	43,5	28,5	18500	3550
26-1-70	66	44,5	28,5	18900	3320
28-1-70	68	44,5	28,5	18900	3470
2-2-70	73	45,5	29,5	20800	3670
		Irradiation			
3-2-70	74	47,5	29,5	21700 100 %	4010
4-2-70	75	47,5	27,5	18900 87 %	4110
5-2-70	76	46,5	26,5	17100 79 %	3930
6-2-70	77	46,5	26,5	17100 79 %	3850
7-2-70	78	46	25,5	15700 72 %	3860
9-2-70	80	44,5	25,5	15200 70 %	3930
10-2-70	81	43,5	24,5	13700 63 %	4130
11-2-70	82	41,5	23	11500 53 %	3940

Tableau N° 15 (fin)

Date	Délai	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volume de la tumeur (en mm^3)	Poids du Chien (en g)
		a	b		
12-2-70	83	41,5	22,5	11 000 51 %	4 150
13-2-70	84	37,5	20,5	8 300 38 %	4 200
16-2-70	87	33,5	13,5	3 200 15 %	4 430
17-2-70	89	30,5	13,5	2 900 13 %	4 500
19-2-70	90	29,5	11	1 790 8,3 %	4 630
23-2-70	94	25,5	8,5	970 4,5 %	4 700
24-2-70	95	18,5	6,5	410 1,9 %	4 900
25-2-70	96	Immesurable			4 900

Graphique N° 5

COURBE DE DECROISSANCE APRES RADIOTHERAPIE



LE PREMIER POINT REPRÉSENTE LE VOLUME DE LA TUMEUR 12 JOURS APRÈS L'ÉMERGENCE.

secondairement une régression progressive du volume tumoral jusqu'à disparition totale.

Pour montrer l'homogénéité des résultats lors de décroissance après irradiation, et pouvoir superposer les courbes, nous les avons, sur le graphique n° 6, exprimées en pourcentage. Le volume maximum atteint par chacune des tumeurs le jour de l'irradiation représente la valeur 100 %. Tous les autres volumes ont été calculés en pourcentages par rapport à ce volume maximum. La superposition des trois régressions étudiées montre la ressemblance des trois courbes de décroissance. Le graphique n° 7 est tracé à partir de points représentant la valeur moyenne des volumes des trois tumeurs irradiées à un moment donné.

4° *Les décroissances chimiothérapiques.*

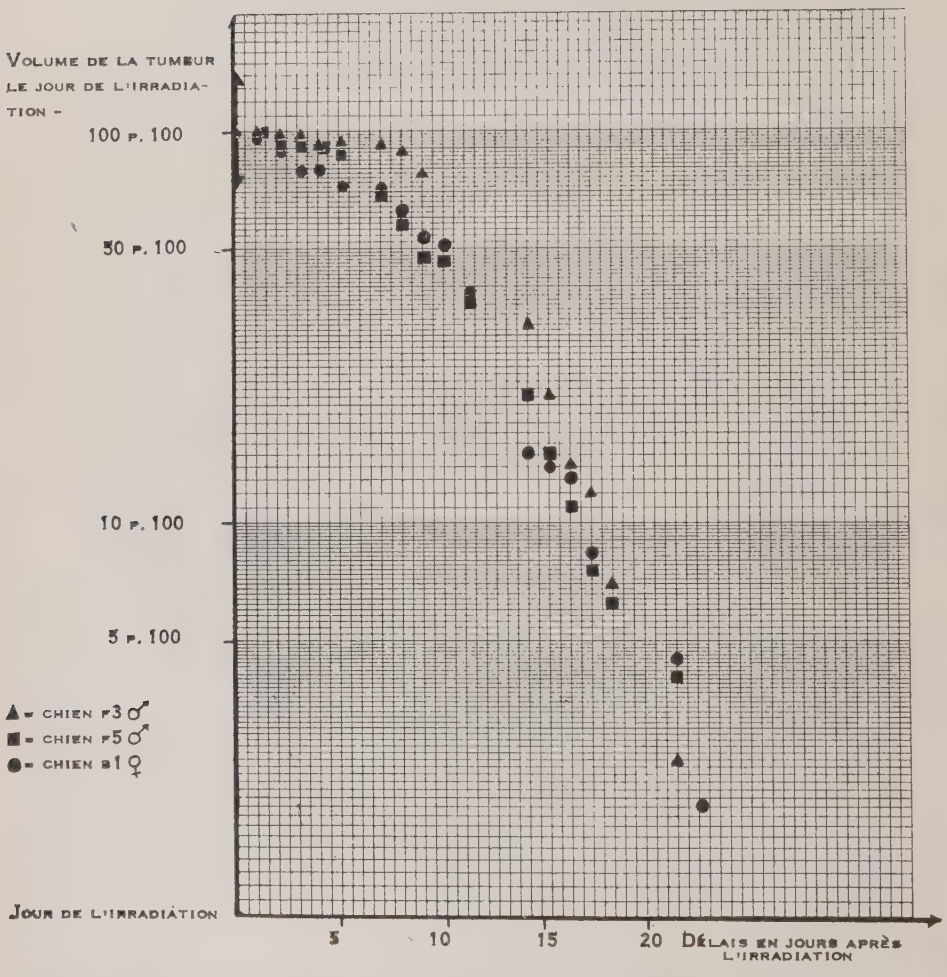
Nous avons administré à deux chiens un antimitotique afin d'étudier la cinétique des décroissances dues aux agents chimiques. Dans le tableau n° 17, nous présentons les deux cas étudiés : de gauche à droite figurent le nom du chien, la date de son inoculation, la souche tumorale utilisée, la date d'émergence de la tumeur, la date à partir de laquelle a été administré l'antimitotique, le volume de la tumeur le premier jour de l'administration, la date de disparition de la tumeur et le délai de disparition.

L'antimitotique utilisé a été l'azathioprine (Imurel, Laboratoire Welcome). Le chien f 4 ♂ reçut des doses de 2,5 mg/kg/jour, tandis que le chien f 2 ♀ recut 5 mg/kg/jour et ceci jusqu'à disparition totale de la tumeur. La décroissance de la tumeur du chien f 4 ♂, sensible dès le troisième jour après l'administration d'Imurel, est représentée sur le graphique n° 8 à partir du tableau

(1) Nous exprimons tous nos remerciements au Laboratoire Welcome et tout particulièrement à MM. Mangeot et Nataf qui nous ont gracieusement procuré le produit nécessaire à l'expérimentation.

Graphique N° 6

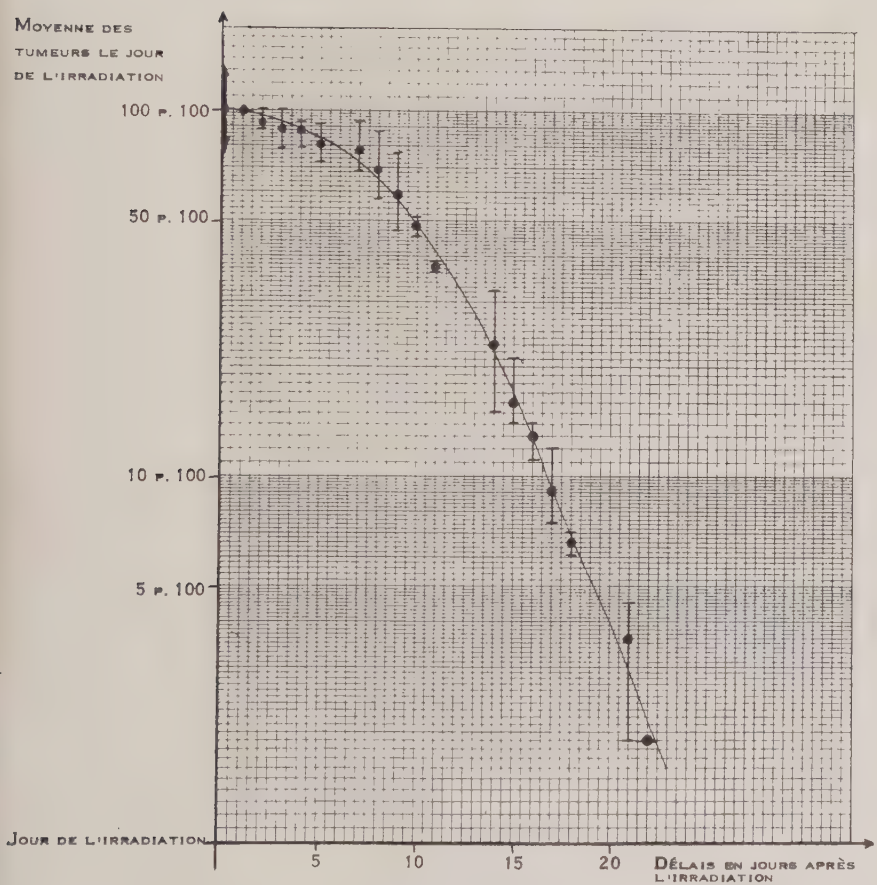
COURBES DE DECROISSANCE DE TROIS TUMEURS
APRES RADIOTHERAPIE



Le volume maximum de chaque tumeur (au moment de l'irradiation) représente la valeur 100 p. 100. Tous les volumes sont exprimés en pourcentage par rapport à 100 p. 100. -

Graphique N° 7

COURBE DE DECROISSANCE APRES RADIOTHERAPIE



Les points représentent la valeur moyenne des volumes des trois tumeurs irradiées, et les lignes les variations maxima des volumes des tumeurs.

Tableau N° 16

Résultats de l'Etude Biométrique du Sarcome de Sticker

Chien f4 ♂ : né le 13-10-1969
inoculé le 21-11-1969 avec souche n° II
émergence de la tumeur le 1-12-1969

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien (en g)
		a	b	Partiel	Total	
1-12-69	10	0,5	0,5		0,065	1 570
13-12-69	22	12,5	6,5		276	2 510
16-12-69	25	15	10,5		866	2 700
17-12-69	26	16	10,5		923	2 815
19-12-69	28	16,5	10,5		953	3 100
22-12-69	31	20,5	12,5		1 680	3 400
24-12-69	33	22,5	14,5		2 480	3 600
26-12-69	35	22,5	14,5		2 480	3 650
29-12-69	38	22,5	16,5		3 210	3 760
31-12-69	40	23,5	17,5		3 770	3 900
5-1-70	45	26	21,5		6290	4 200
7-1-70	47	27,5	21,5		6 660	4 430
9-1-70	49	31,5	25,5		9 370	4 710
12-1-70	52	33,5	27		12 790	5 010
14-1-70	54	36,5	27,5		14 460	5 450

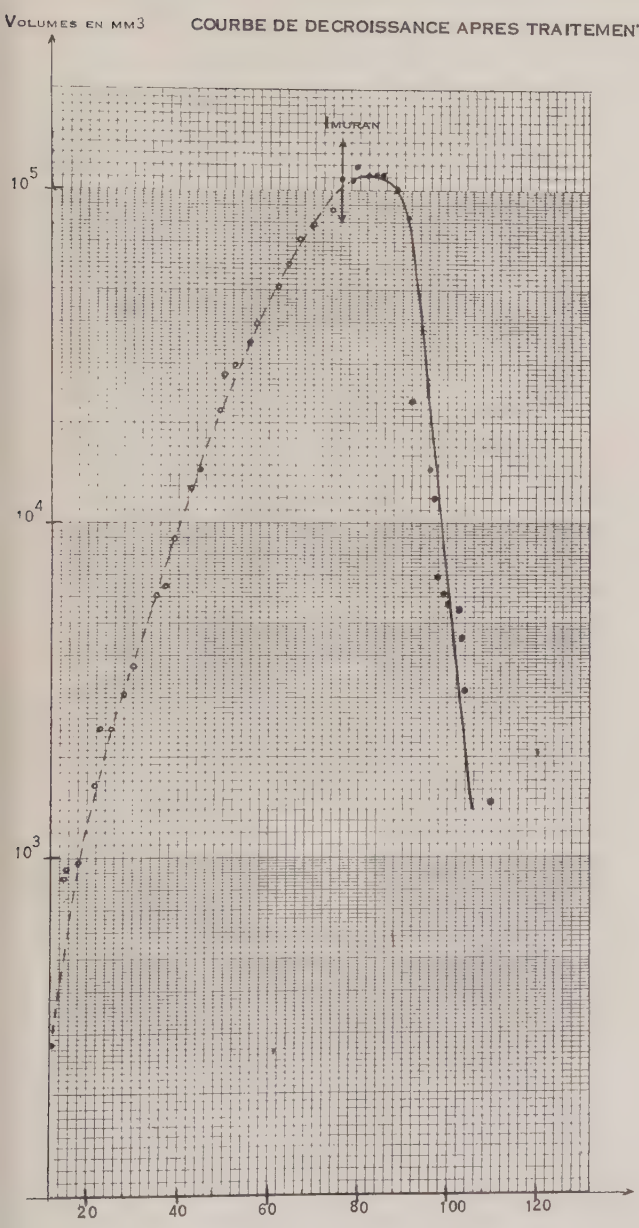
Tableau N° 16 (suite)

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien (en g)
		a	b	Partiel	Total	
19-1-70	59	41,5	31,5		21 570	5 770
21-1-70	61	44,5	35		28 550	5 720
23-1-70	63	46,5	35		29 830	5 780
26-1-70	66	50,5	36,5		35 230	6 600
28-1-70	68	52,5	38,5		40 760	6 710
2-2-70	73	60,5 14,5	40,5 8,5	51 980 550	52 530	6 850
4-2-70	75	63,5 15,5	42,5 9,5	60 070 730	60 800	7 370
6-2-70	77	65,5 16,5	45,5 10,5	71 020 950	71 970	7 650
9-2-70	80	69,5 20	46,5 11	78 700 1 270	79 970	8 180
11-2-70	82	69,5 20	47,5 11	82 130 1 270	83 400	7 880
16-2-70	87	72,5 25,5	47,5 13,5	85 670 2 430	88 100	9 030
18-2-70	Imuran 89	74,5 26,5	52,5 13,5	107 550 2 530	110 080	9 150
19-2-70	90	74,5 26,5	52,5 13,5	107 550 2 530	110 080	9 520
20-2-70	91	78,5 18,5	54,5 12,5	122 000 1 520	123 520	9 450
23-2-70	94	75,5 16,5	53,5 12,5	113 300 1 350	114 650	9 710

Tableau N° 16 (fin)

Date	Délai (en jours)	Diamètres de la tumeur (en mm)		Volumes de la tumeur (en mm^3)		Poids du Chien (en g)
		a	b	Partiel	Total	
24-2-70	95	75,5 16,5	53,5 12,5	113 300 1 350	114 650	8 950
25-2-70	96	75,5 16,5	53,5 13	113 300 1 460	114 760	9 250
2-3-70	101	76,5 14,5	50,5 13	102 200 1 280	103 480	10 050
4-3-70	103	71,5 13,5	46,5 11,5	81 000 940	81 940	9 700
9-3-70	105	48,5	30,5		23 600	10 300
10-3-70	109	46,5	24,5		14 600	10 550
11-3-70	110	43,5	23		12 050	10 500
12-3-70	111	38,5	18,5		6 900	10 550
13-3-70	112	37,5	17,5		6 015	10 450
14-3-70	113	36,5	17,5		5 860	10 700
16-3-70	115	34,5	17,5		5 530	11 150
17-3-70	116	31,5	16,5		4 480	11 150
18-3-70	117	28,5	14,5		3 140	11 500
23-3-70	122	24,5	10,5		1 420	11 700
25-3-70	124	Immesurable				11 800

Graphique N° 8



CHIEN N° F 4 ♂
NÉ LE 13. 10. 1969
INOCULÉ LE 21. 11. 1969
SOUCHE N° II
EMERGENCE LE 1. 12. 1969

LE PREMIER POINT REPRÉSENTE LE VOLUME DE LA TUMEUR 12 JOURS APRÈS L'ÉMERGENCE.

n° 16. La courbe, en coordonnées semi-logarithmiques, présente un épaulement initial, puis une décroissance de type exponentiel.

Sur un chien, f 3 ♀, nous avons administré une dose unique d'Imurel (5 mg/kg). Nous avons observé immédiatement un arrêt de croissance de la tumeur qu'il portait, puis une régression complète en 46 jours.

Tableau N° 17

CHIEN N°	INOCULÉ LE	SOUCHE	ÉMERGENCE LE	ANTIMITOTIQUE LE	VOLUME DE LA TUMEUR (mm^3)	DISPARITION DE LA TUMEUR	DÉLAI DE
f4 ♂	21-11-69	II	1-12-69	18-2-70	110 000	25-3-70	
	27-10-69	I	16-12-69	18-2-70	7 000	10-3-70	
f2 ♀	21-11-69	II	1-12-69	18-2-70	59 000	13-3-70	
	27-10-69	I	7-1-70	18-2-70	3 400	Prélevée le 24-2-70	

C. Proposition d'un modèle mathématique

Les résultats obtenus ont été confiés à Messieurs les Professeurs Méric et Gallet du Laboratoire d'Etude des Phénomènes Aléatoires, U.E.R. Toulouse-Rangueil.

A partir de ces résultats, Méric et Gallet nous ont proposé un modèle mathématique qui améliore, pour ce cas précis, le modèle classique de Gompertz et rend notamment compte des phénomènes de croissance et de décroissance observés au cours de cette expérimentation [25].

La formule proposée par Gompertz permet de représenter l'évolution d'une population dont la prolifération est gênée par son effectif même :

(1) $$z(t) = \exp\left\{ \frac{\mu}{a} \left[1 - \exp(-at) \right] \right\}$$

z (t) désignant l'effectif moyen de la population à l'instant (t) rapporté à l'effectif N_0 à l'instant initial, autrement dit l'espérance mathématique de la variable aléatoire, Z (t), rapport du cardinal de l'ensemble des individus à l'instant (t) et du nombre N_0.

Analysant ce modèle de Gompertz, MÉRIC et GALLET ont trouvé un système de deux équations différentielles régissant son évolution :

(2) $$\begin{cases} \dfrac{1}{x-y}\dfrac{dx}{dt} = \mu_1 - a \operatorname{Log}(x-y) \\ \dfrac{1}{x-y}\dfrac{dy}{dt} = \mu_2 \quad \text{avec} \quad \mu_1 - \mu_2 = \mu > 0 \end{cases}$$

x (t) et y (t) désignant les quotients respectifs par N_0 du nombre moyen d'individus nés depuis l'instant initial augmenté du nombre N_0 et du nombre moyen d'individus morts depuis le même instant.

La première équation exprime simplement que le taux de croissance à l'instant t est la différence d'une constante μ_1 qui représente la puissance de prolifération et d'un terme proportionnel au logarithme népérien de l'effectif qui rend compte de la contrainte que constitue l'accroissement de taille de la population. Par différence membre à membre on obtient l'équation (3) qui admet (1) comme intégrale prenant la valeur initiale z (0) = 1.

(3) $$\frac{1}{z}\frac{dz}{dt} = \mu - a \operatorname{Log} z$$

L'équation (1) implique la croissance de z (t) vers la valeur asymptotique $z_G = \exp.\left(\frac{\mu}{a}\right)$, ce qui fait apparaître

deux types de critiques lorsqu'on la confronte avec les résultats obtenus lors de notre expérimentation sur le sarcome de Sticker du chien.

D'une part, les courbes ajustées sur les points traduisant les mesures effectuées décrochent progressivement de la courbe théorique de Gompertz extrapolée des premiers points, lesquels correspondent à la plus forte croissance, et de ce fait ne tendent pas vers la valeur asymptotique z_G.

D'autre part, du fait de son comportement asymptotique ce modèle ne peut rendre compte des phénomènes de régressions spontanées observées au cours de cette expérimentation.

Pour ces raisons, MÉRIC et GALLET ont généralisé le système (2) en remplaçant les constantes μ_1 et μ_2 par deux fonctions exponentielles décroissantes $\mu_1 \exp(-bt)$, $\mu_2 \exp(-bt)$, qui traduisent l'affaiblissement dans le temps aussi bien du pouvoir de prolifération que du taux de dégénérescence.

$$(3) \quad \begin{cases} \dfrac{1}{x - y}\dfrac{dx}{dt} = \mu_1 \exp(-bt) - a \operatorname{Log}(x - y) \\ \dfrac{1}{x - y}\dfrac{dy}{dt} = \mu_2 \exp(-bt) \qquad b \geqslant 0 \end{cases}$$

Il est essentiel de remarquer que la première équation de (3) n'est valable qu'aussi longtemps que la différence du second membre reste positive, car $\dfrac{dx}{dt}$ est, par définition même, non négatif.

Il a été en outre admis que dans l'hypothèse où cette différence s'annulerait pour $t = t_r$, l'évolution ultérieure serait régie par le système (4) :

(4)

$$\frac{1}{x - y}\frac{dx}{dt} = 0$$

$$\frac{1}{x - y}\frac{dy}{dt} = \mu_2 \exp(-bt) \qquad \forall\, t > t_r$$

La fonction z (t) est l'intégrale z (0) = 1 de :

(5)

$$\frac{1}{z}\frac{dz}{dt} = \begin{cases} \mu \exp(-bt) - \text{Log } z & \forall t \in [0, t_r] \\ -\mu_2 \exp(-bt) & \forall t \in]\, t_r, +\infty\, [\end{cases}$$

avec $t_r = \dfrac{1}{a - b} \text{Log} \left[\dfrac{a(\mu_1 - \mu_2)}{b\,\mu_1 - a\,\mu_2}\right]$

défini et positif $\forall\, b \in]\, a\,\dfrac{\mu_2}{\mu_1},\ a\, [$

Méric et Gallet ont rassemblé dans une même figure (n° 9) les courbes traduisant les différentes éventualités rencontrées dans la discussion suivante :

— Pour b = 0, on retrouve le schéma de Gompertz correspondant à la courbe I qui présente une asymptote horizontale $z = z_G = \exp \dfrac{\mu}{a}$;

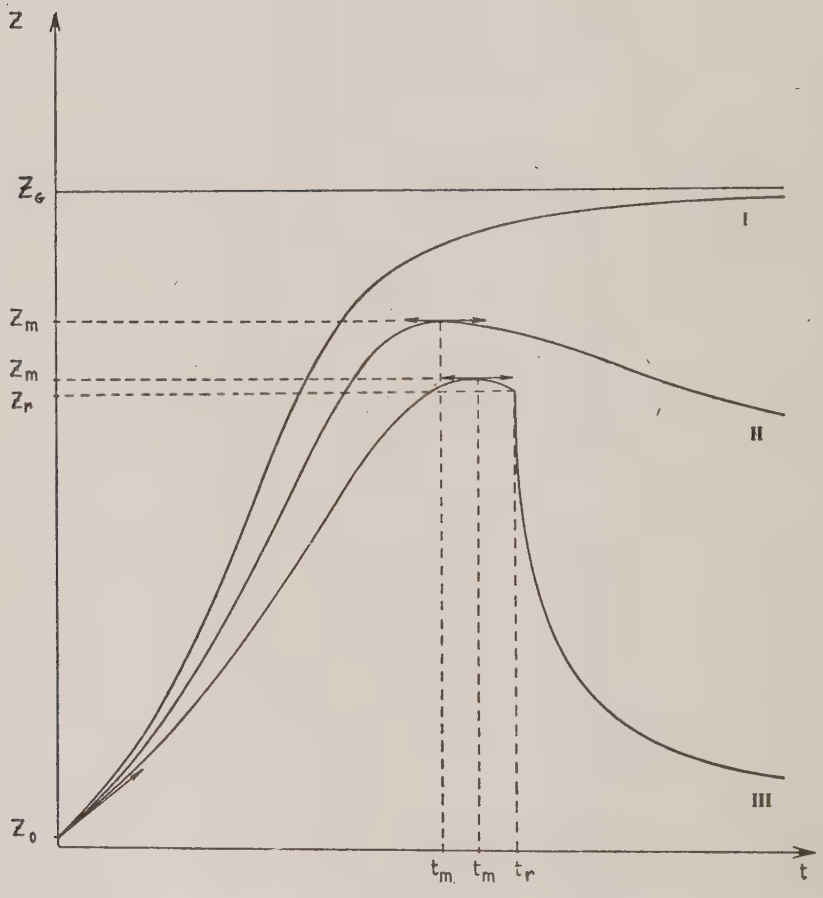
— Pour $b \in]\, 0,\ a\,\dfrac{\mu_2}{\mu_1}\, [$ on obtient la courbe II d'équation (6)

(6)

$$z_{(t)} = \exp\left\{\frac{\mu}{a - b}\left[\exp(-bt) - \exp(-at)\right]\right\}$$

Graphique N° 9

Famille des courbes théoriques correspondant
au modèle proposé pour differentes valeurs du paramètre b



présentant un maximum

$$z_m < z_G : z_m = \exp\left(\frac{\mu}{a}\right)\left(\frac{b}{a}\right)^{\frac{b}{a-b}}$$

pour $t_m = \frac{1}{a-b} \operatorname{Log} \frac{a}{b}$

$b = a\frac{\mu_2}{\mu_1}$ courbe II, mais $\frac{dx}{dt}$ s'annule à l'infini, autrement dit t_r est infini.

— Pour $b \in]\, a\frac{\mu_2}{\mu_1}, a\,[$ on obtient la courbe III qui fait apparaître deux phases dans l'évolution, régie par l'équation (6) jusqu'à l'instant t_r, par l'équation (7) à partir de cet instant.

(7)

$$z_{(t)} = z_r \cdot \exp\left\{-\frac{\mu_2}{b}\left[1 - \exp\left[-b\,(t - t_r)\right]\right]\right\}$$

avec $z_r = z\,(t_r) < z_m$, l'instant t étant légèrement postérieur à celui t_m du maximum z_m.

Au point (t_r, z_r) l'angle polaire de la tangente présente une discontinuité de l'ordre de $-\frac{\pi}{2}$ qui permet d'ajuster de manière satisfaisante la courbe III aux résultats des mesures relatives à la croissance et à la régression spontanée du sarcome de Sticker du chien.

Méric et Gallet pensent pouvoir présenter ultérieurement la méthode numérique d'ajustement de ce modèle mathématique dans les cas de régressions provoquées.

DISCUSSION

Nous résumerons tout d'abord dans un premier paragraphe les données de cette expérimentation dont les conditions et les résultats ont été discutés dans le chapitre III. Nous apprécierons ensuite le matériel et les méthodes dans un deuxième paragraphe, puis dans un troisième les résultats de cette étude biométrique.

1° Rappel des données de l'expérimentation

Sur un effectif de 56 animaux, 49 chiots ou jeunes chiens ont reçu des inoculations de broyats de tumeur de Sticker (7 souches naturelles, 6 expérimentales dont 3 issues de métastases), en région sous-cutanée du plat de la cuisse (68), intradermique (3) et dans le conjonctif de la conque de l'oreille (2).

A partir de ces 73 inoculations, nous avons obtenu :

— 65 tumeurs dans le conjonctif du plat de la cuisse,

— 3 dans le derme,

— aucune tumeur au niveau de l'oreille,

— des métastases sur trois chiens.

2° Discussion du matériel et des méthodes expérimentales

a) *Le matériel animal :*

Le chiot ou le jeune chien a été retenu pour cette expérimentation. Il s'agit en effet de la seule espèce naturellement atteinte par cette tumeur de caractère contagieux (expérimentalement peuvent l'être: le chacal, le hamster au niveau de la poche jugale. Samso [30]). D'autre part, la transmissibilité d'une tumeur se réalise avec le maximum de succès sur le jeune ou très jeune animal. Sont invoquées, pour expliquer cette prédisposition due à l'âge, des raisons d'ordre immunologique ou parfois hormonal: diminution du pourcentage de réussite des transmissions du sarcome de Sticker chez les chiens pubères (Thierry [35]).

Enfin, surtout dans le cadre de l'étude de la croissance tumorale, l'espèce canine permet d'obtenir des résultats proches de ceux de la cancérologie humaine; à la différence des tumeurs étudiées chez les petits rongeurs de laboratoire, le rapport des masses de la tumeur et de l'animal est alors d'influence négligeable.

b) *Le matériel tumoral :*

La tumeur retenue, outre qu'elle affecte le chien, présente le très gros avantage d'avoir une transmission expérimentale aisée (91 % de réussite), d'apparaître (le plus souvent entre le 6^{e} et le 15^{e} jour) et de croître rapidement (100 à 200 cm^{3} en 3 à 4 mois), d'avoir enfin une constitution histologique homogène et simple, et pour l'étude des phénomènes de décroissance une radiosensibilité marquée.

Quant aux souches utilisées (soit naturelles, soit expérimentales, obtenues à partir d'une première transmission de tumeur naturelle ou même à partir d'une

métastase), leur influence est certaine sur le délai d'apparition de la tumeur à partir de l'inoculation. Par contre, les caractères de croissance ou de décroissance ont été identiques quelle que soit l'origine de la tumeur considérée.

Toutefois, le choix du sarcome de Sticker du chien comme matériel d'étude de la biométrie d'un phénomène tumoral souffre, si l'on entend par tumeur un processus inéluctablement malin. d'être considéré comme d'évolution variable et de conséquence rarement défavorable. Il est vrai que l'affection ne conduit généralement pas à la mort et que les métastases sont exceptionnelles. Notre expérimentation sur ce plan, tout en relevant 3 cas de généralisation sur 49 chiens inoculés et ayant développé des tumeurs, confirme cette impression.

Mais cette particularité n'est pas sans intérêt, car elle nous a permis d'observer dans chaque cas l'affaiblissement de la croissance dont la courbe représentative devient asymptotique, ainsi que des phénomènes de régression spontanée ou provoquée. Or le but de la biométrie est, en s'appuyant sur des données objectives, d'apprécier la dynamique d'un phénomène et tout particulièrement ses variations afin de tenter d'en préciser les causes.

3° Discussion des résultats de l'étude biométrique

L'appréciation objective d'un phénomène dynamique impose l'utilisation de nombreuses notions mesurables. C'est alors que l'étude de la biométrie du sarcome de Sticker se révèle très intéressante. Nous avons pu, en effet, obtenir 68 tumeurs et effectuer ainsi d'une façon régulière environ 3 500 mesures. Ceci a permis de représenter l'évolution tumorale par des courbes établies à partir d'un minimum de 45 points environ.

La facilité de la transmission, couronnée de succès

dans 91 % des cas, le délai d'apparition précoce (1 à 45 semaines), la croissance rapide (quelques mois), ont permis des observations pratiquement complètes de l'évolution progressive. Toutes ces tumeurs présentaient en outre une morphologie homogène et identique. Seul a varié le délai d'apparition après inoculation et cela semble tenir aux différentes souches utilisées, mais dans tous les cas, dès l'émergence, toutes les tumeurs ont présenté un modèle de croissance analogue. Les résultats obtenus corroborent ainsi a postériori la similitude de développement de tout ce matériel tumoral même lorsque certains paramètres différaient (souches utilisées, délai d'apparition, quantité inoculée, sexe des animaux, tumeurs métastatiques).

En effet, ces résultats nous ont permis de distinguer pour toutes les tumeurs, au cours de leur évolution :

— une phase de croissance,

— une phase de décroissance généralement spontanée (précoce et rapide ou tardive et lente), parfois provoquée par radiothérapie ou chimiothérapie.

CONCLUSION

Ces résultats confiés à Messieurs les Professeurs MÉRIC et GALLET leur ont permis, en les ajustant à la formule de Gompertz, de trouver un modèle mathématique rendant compte à la fois des phénomènes de croissance et décroissance spontanées. Ils présentent en effet le grand intérêt par leur homogénéité de pouvoir être synthétisés, leur grand nombre augmentant la valeur de la synthèse obtenue.

Cette expérimentation :

— contribue au développement et à l'amélioration de la représentation mathématique d'un phénomène tumoral dans ses phases de croissance et de décroissance et ce, sur une espèce beaucoup plus proche de l'homme par sa taille, différant en cela des animaux de laboratoire;

— confirme la facilité de transmission d'une tumeur d'étiologie virale fortement soupçonnée, même si l'expérience critique de transmission par filtrat acellulaire n'a pu être réussie;

— fait apparaître l'éventualité des métastases, ce qui n'est pas sans intérêt pour la tumeur considérée comme relativement bénigne malgré son nom;

— fait également apparaître des régressions spontanées dont certaines précoces et rapides évoquent, surtout si

on les rapproche des difficultés de transmission sur animal antérieurement porteur de la tumeur, des phénomènes de type immunitaire.

Etiologie virale, immunodépendance, ce sont autant de phénomènes actuels de la cancérologie. L'étude biométrique de cette tumeur, par les connaissances nouvelles et surtout plus précises qu'elle nous apporte, permet de mieux poser le problème des facteurs intervenant dans la genèse et l'évolution du processus tumoral.

L'utilisation de cet intéressant matériel expérimental que constitue le sarcome de Sticker n'est donc pas sans perspectives d'avenir.

VU : Le Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire
Rapporteur

G. VAN HAVERBEKE

VU : Le Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire

R. FLORIO

VU : Le Président de la Thèse

MARQUÉS

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 8 janvier 1973
Le Président de l'Université Paul Sabatier

L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ajello (P.). — Una nuova forma di localizzazioni extragenitali del sarcoma di Sticker. *Clinica Veterinaria*, 1936, *59*, 147-164.

[2] Ajello (P.). — Alcuni aspetti ultrastructurali delle cellule del tumore di Sticker. *Atti. Soc. Ital. Sc. Vet.*, 1960, *14*, 528-531.

[3] Ajello (P.) et Gimbo (A.). — Presenza di particelle virali nelle cellule del tumore di Sticker. *Atti. Soc. Ital. Sc.*, 1965, *19*, 736-739.

[4] Ball (V.) et Rossi (P.). — Cancer du fourreau et de la verge avec métastase ganglionnaire chez un chien. *Rev. Vét.*, 1928, *80*, 375-380.

[5] Bloom (F.), Paff (G.H.) et Noback (C.R.). — The transmissible venereal tumor of the dog. Studies indicating that the tumor cells are mature end cells of reticulo-endothelial origin. *Am. J. Path.*, 1951, *27*, 119-139.

[6] Breur (K.). — Groeisnelheid en stralengevoeligheid van gezwellen bij de mens. *Thèse*, Leiden, 1965.

[7] Collins (V.P.), Loeffler (R.K.) et Tivey (H.). — Observations on growth rates of human tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 1956, *76*, 988.

[8] Collins (V.P.). — Time of occurence of pulmonary metastasis from carcinome of colon and rectum. *Cancer*, 1962, *15*, 387.

[9] Figiel (L.S.), Figiel (S.J.) et Wietersen (F.K.). — Roentgenologic observations of growth rates of colonic polyps and carcinoma. *Acta Radiol.*, 1965, *3*, 417.

[10] Hoffman (J.C.), Goltz (H.C.), Reinhard (M.C.) et Warner (S.G.). — Quantitative determination of the growth rate of a transplantable mouse adenocarcinome. *Cancer Res.*, 1943, *3*, 237.

[11] Ingleby (H.), Moore (L.) et Gershon-Cohen (J.). — A roentgenographic study of the growth rate of 6 « Early » cancers of the breast. *Cancer*, 1958, *2*, 726.

[12] Joucla (M.). — Polypes du vagin et localisation secondaire dans le cerveau d'une chienne. *Rev. Vét.*, 1911, *36*, 212-215.

[13] Kaalund-Jorgensen (O.) et Thomsen (A.). — Das übertragbare venerische Sarkom bei Hunden. *Zeit. Krebsforsch.*, 1937, *45*, 385-398.

[14] Karlson (A.G.) et Mann (F.C.). — The transmissible venereal tumor of dogs. Observations on forty generations of experimental transferts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1952, *54*, 1197-1213.

[15] Klein (G.) et Revesz (L.). — Quantitative studies on the multiplication of neoplasic cells in vivo. I. Growth curves of the Ehrlich and M.C.I.M. ascites tumors. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1953, *14*, 229.

[16] Laird (A.K.). — Dynamics of tumor growth. *Brit. J. Cancer*, 1964, *18*, 490.

[17] Lala (P.K.) et Patt (H.M.). — Cytokinetic analysis of tumor growth. *Proc. A.A.S.*, 1966, *56*, 1735.

[18] Lombard (Ch.). — *Cancérologie comparée.* Boin, éd., Paris, 1962.

[19] Lombard (Ch.), Cabanié (P.) et Izard (J.). —

Images évoquant l'aspect de virus dans les cellules du sarcome de Sticker. *J. Micr.*, 1967, *6*, 1, 81-84.

[20] Lombard (Ch.) et Cabanié (P.). — Le sarcome de Sticker. *Rev. Méd. Vét.*, 1968, *119*, 6, 565.

[21] Manning (P.J.) et Martin (P.D.). — Metastasis of canine transmissible venereal tumor of the adenohypophyse. *Path. Vet.*, 1970, *7*, 148-152.

[22] Marquès (P.), Bru (A.), Nanta (A.), Bazex (A.), Lasserre (R.), Puget (E.), Vallée (M.) et Borel (A.). — Les tumeurs vénériennes du chien (sarcome de Sticker) matériel de radiobiologie expérimentale. *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 1952, *39*, 110-115.

[23] Matsuba (S.) et Hiroye (I.). — Studies on the venereal tumors in the dog. *J. Jap. Soc. Vet. Sci.*, 1927, *6*, 167-173.

[24] Mendelsohn (M.L.). — In : Cellular radiation biology. The Williams and Wilkins Compagny, Baltimore, 1965, 498.

[25] Méric (J.), Gallet (R.), Douchez (J.) et Cabanié (J.). — Sur un modèle mathématique de dynamique tumorale. (A paraître).

[26] Mottran (J.C.). — On the origine of tar tumors in mice. whether from single cells or many cells. *J. Pathol. and Bacteriol.*, 1935, *40*, 407.

[27] Nanta (A.), Marquès (P.), Lasserre (R.), Bazex (A.), Bru (A.), Puget (E.) et Borel (A.). — Les tumeurs vénériennes du chien. *Rev. Méd. Vét.*, 1953, *104*, 607.

[28] Nathan (M.H.), Collins (V.P.) et Adams (R.A.). — Differenciation of benign and malignant pulmonary nodules by growth rate. *Radiology*, 1962, *79*, 221.

[29] Nowinski (M.). — Zur frage über die Impfung der Krebsigen Geschwülste. *Zentralbl. Med. Wissensch.*, 1876, *14*, 790-791.

[30] Samso (A.). — *Thèse Doct. ès Sci. Nat.*, Paris, 1965.

[31] Schwartz (M.). — A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer N. Y.*, 1961, *14*, 1272.

[32] Smith (G.B.) et Washbourn (J.W.). — Infective venereal tumours in dogs. *Brit. Med. J.*, 1898, *2*, 1807-1810.

[33] Spratt (J.S.), Ter-Pegossian (M.), Long (R.T.L.). — The detection and growth of intrathoracic neoplasms. *Arch. Surg.*, 1963, *86*, 283.

[34] Spratt (J.S.). — The rates of growth of skeletal sarcomas. *Cancer*, 1965, *18*, 14.

[35] Thierry (G.). — Premiers résultats de l'étude du sarcome de Sticker greffé sur des chiens impubères. *C. R. Soc. Biol.*, 1950, *144*, 743-744.

[36] Weis, Boucot (K.R.) et Cooper (D.A.). — The survival of men with measurable proved lung cancer in relation to growth rate. *Am. J. Roentgenol.*, 1966, *98*, 404.

[37] Welin (S.), Youker (J.) et Spratt (J.S.). — The rates and patterns of growth of 375 tumors of the large intestine and rectum observed by double contrast enema study (Malmö technique). *Am. J. Roentgenol.*, 1963, *90*, 673.

[38] White (C.P.). — Contagious growth in dogs. *Brit. Med. J.*, 1902, *2*, 176-177.

Imprimerie GERBERT, 15000 Aurillac. Dépôt légal : N° N° 233